

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

CZU

Aprobat de Consiliul metodic central
Al USMF Nicolae Testemițanu cu nr. din

Autori: *Vasile Lutan, Porfirie Cazacu, Andrei Iarovoi, Valeriu Gafencu
Eleonora Borș, Stela Todiraș, Anatol Vișnevschi*

Recenzenți: Aurelia Crivoi, profesor universitar
Victor Vovc, profesor universitar

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

Vol. II

PROCESE PATZOLOGICE ÎN ORGANE ȘI SISTEME

Curs teoretic

Sub redacția profesorului universitar Vasile Lutan

În cursul teoretic este expusă caracteristica generală (etiologia, patogenia, manifestările, consecințele) și particularitățile specifice ale proceselor patologice tipice localizate în diferite organe și sisteme.

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic Medicina
2004

CUPRINS

PREFAȚĂ

29. Fiziopatologia sistemului nervos central

conf. univ. Eleonora Borș

- 29.1. Dereglările funcției neuronului și transmiterii transsinaptice
 - 29.1.1. Tulburarea excitabilității neuronale
 - 29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice
- Dereglările funcției receptiei senzitive. Tulburările sensibilității
- Dereglările funcției motorii ale sistemului nervos central
- 29.4. Dereglările receptiei nocigene și funcției sistemului nociceptiv-antinociceptiv
 - 29.4.1. Durerea
 - 29.4.2. Nocicepția
 - 29.4.3. Patogenia durerii patologice
 - 29.4.4. Sistemul antinociceptiv
 - 29.4.5. Patologia nocicepției
- 29.5. Dereglările funcției sistemului nervos vegetativ
- 29.6. Dereglările somnului
- 29.7. Dereglările conștiinței
- 29.8. Dereglările activității nervoase superioare. Nevrozele.
- 29.9. Dereglările licvorogenezei și licvorodinamice

Fiziopatologia glandelor endocrine

Prof. univ. V.Lutan

- 30.1. Fiziopatologia hipofizei
 - 30.1.1. Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop
 - 30.1.2. Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop
 - 30.1.3. Hipo- și hipersecreția hormonului tireotrop
 - 30.1.4. Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi
- 30.2. Fiziopatologia suprarenalelor
 - 30.2.1. Hipo- și hipersecreția glucocorticosteroizilor.
 - 30.2.2. Hipo- și hipersecreția mineralocorticosteroizilor.

- 30.2.3. Hipo- și hipersecreția androcorticosteroizilor.
- 30.3. Fiziopatologia tiroidei
 - 30.3.1. Hipo-secreția hormonilor tiroidieni.
 - 30.3.2. Hipersecreția hormonilor tiroidieni.
- 30.4. Fiziopatologia paratiroidelor
 - 30.4.1. Hipo-secreția parathormonului.
 - 30.4.2. Hipersecreția parathormonului.
- 30.5. Fiziopatologia gonadelor
 - 30.5.1. Hipo-secreția estrogenelor.
 - 30.5.2. Hipersecreția estrogenelor.
 - 30.5.3. Hipo-secreția progesteronului.
- 30.6. Fiziopatologia pancreasului endocrin
 - 30.6.1. Insuficiența insulinică.
 - 30.6.2. Insulinirezistența

Fiziopatologia sistemului sanguin

Prof. univ. P.Cazacu

- 31.1. Modificările volumului total al sângelui
 - 31.1.1. Normovolemiiile
 - 31.1.2. Hipervolemiiile
 - 31.1.3. Hipovolemiiile
 - 31.1.3. Hemoragia
- 31.2. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul eritrocitar
 - 31.2.3. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar
 - 31.2.3.1. Eritrocitozele
 - 31.2.3.2. Anemiile
- 31.3. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul leucocitar
 - 31.3.1.1. Modificările calitative ale leucocitelor
 - 31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor
 - 31.3.2.1. Leucocitozele

31.3.2.2. Leucopeniile
 31.3.2.3. Hemoblastozele
 31.3.2.4. Leucozele
 31.3.2.4.1. Etiologia leucozelor ca și a altor tumori este multilateral studiată dar definitiv nu e stabilită.

31.3.2.4.2. Patogenia leucozelor

31.3.2.5. Limfoamele

31.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar

31.4.1. Trombocitozele

31.4.2. Trombocitopeniile

31.4.3. Trombocitopatiile

Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant

Prof. univ. P.Cazacu

32.1 Hipercoagularea. Sindromul trombotic

32.1.1. Tromboza

32.1.2. Sindromul trombotic

32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea

32.2.5. Sindroame hemoragice datorite activării exagerate a sistemului fibrinolic.

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării.

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

Fiziopatologia sistemului cardiovascular

Conf. univ. A.Iarovoi

33.1. Insuficiența cardiacă.

3.1.1. Insuficiența cardiacă prin alterări ale miocardului

33.1.2. Insuficiența cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice

33.1.3. Dereglarea circulației coronariene. Insuficiența cardiacă coronarogenă

33.1.3.2. Mecanismele de alterare a miocardului în insuficiența coronariană

33.1.3.3. Efectele reperfuziei postocluzionale ale miocardului

33.1.3.4. Insuficiența circulatorie cardiacă coronarogenă

33.1.4. Insuficiența cardiacă prin suprasolicitarea funcțională a cordului

33.1.4.1. Suprasolicitarea funcțională a cordului

33.1.4.2. Mecanismele de compensare ale deficitului funcțional cardiac

33.1.5. Factorii patogenetici de bază ale insuficienței cardiace

33.1.5.1. Tulburarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor

33.1.5.2. Alterarea aparatului membranal și a sistemelor enzimaticale ale cardiomiocitelor

33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite

33.1.5.4. Tulburarea reglării neuromorale a funcției cordului

33.2.1. Insuficiența mitrală

33.2.2. Stenoza mitrală .

33.2.3. Insuficiența aortică.

33.2.4. Stenoza aortică .

33.2.5. Insuficiența tricuspidiană

3.2.6. Stenoza tricuspidiană

33.2.7. Viciile cardiace congenitale

33.3.1. Aritmiile datorate dereglării automatismului nodulului sinusal

33.3.2. Aritmiile datorate dereglărilor excitabilității miocardului.

Extrasistoliile

33.3.3. Aritmiile datorate tulburărilor de conductibilitate

3.5. Procese patologice în vasele sanguine. Tulburări circulatorii ca urmare a insuficienței vasculare

33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esențială (HTAE)

33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (simptomatice).

33.5.2. Hipertensiunea în circulația mică.

33.5.3. Hipotensiunea arterială

33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică

33.5.3.2. Hipotensiunea arterială patologică cronică

Fiziopatologia respirației externe

Prof. univ. V.Lutan

34.1. Dereglările ventilației pulmonare.

34.1.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare.

34.1.1.1. Procese patologice integrale și modificarea compoziției sângelui.

34.1.1.2. Procese patologice în arcul reflex respirator

34.1.1.3. Procese patologice în cutia toracică. Restricția pulmonară extraparenchimală.

34.1.1.4. Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricția pulmonară intraparenchimală.

34.1.1.5. Obstrucția căilor aeroconductoare superioare.

34.1.1.6. Obstrucția căilor aeroconductoare inferioare.

34.1.2. Manifestările și consecințele dereglării ventilației pulmonare.

34.2. Dereglările difuziei gazelor în plămâni

34.2.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.

34.3. dereglările perfuziei sanguine a plămânilor

34.3.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare.

34.4. Dereglările transportului gazelor

34.4.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor transportului oxigenului și a dioxidului de carbon.

Fiziopatologia aparatului digestiv

Conf. univ. V.Gafencu

35.1. Dereglările motivației alimentare

35.2. Dereglările masticației.

35.3. Dereglarea secreției salivei

35.4. Dereglările deglutiției. Disfagia.

35.5. Dereglările secreției gastrice.

35.6. Dereglările tonicității și motilității stomacului.

35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric.

35.8. Greața. Voma fiziologică și patologică.

35.9. Dereglările funcțiilor protective (antiulcer) ale stomacului.

35.10. Dereglările funcției pancreasului

35.11. Dereglările secreției și evacuării bilei.

35.12. Dereglarea funcțiilor intestinului subțire.

35.13. Dereglările motilității intestinului subțire

35.14. Dereglarea funcțiilor intestinului gros

Fiziopatologia ficatului

Prof. univ. P.Cazacu

36.1. Insuficiența hepatică

36.1.1. Etiologia insuficienței hepatice.

36.1.2. Clasificarea insuficienței hepatice

36.1.3. Patogenia insuficienței hepatice

36.1.4. Studiul experimental al insuficienței hepatice

36.1.5. Tulburările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică

36.2. Tulburările biliogenezei și biliosecreției

36.3. Colestaza

36.4. Colemia

36.5. Acolia

36.6. Icterele și hiperbilirubinemiile

36.7. Litiaza biliară

36.8. Dereglarea funcției antitoxice a ficatului

36.9. Coma hepatică

Fiziopatologia rinichiului

Conf. univ. Stela Todiraș, conf. univ. A. Vișnevschi

37.1. Dereglările filtrației glomerulare

37.2. Dereglările reabsorbției canaliculare

37.3. Dereglările secreției tubulare

37.4. Dereglările evacuării urinei

37.5. Dereglările funcției endocrine a rinichilor.

37.6. Insuficiența renală.

PREFAȚĂ

În volumul I “Fiziopatologie medicală. Nozologie generală” au fost expuse legitățile generale ale originii, apariniei, evoluției și rezoluției proceselor patologice tipice.

În volumul actual “Fiziopatologie medicală. Procese patologice în organe și sisteme” sunt expuse particularitățile proceselor patologice tipice localizate în diferite organe și sisteme ale organismului și dereglările funcțiilor organelor și sistemelor afectate de procese patologice. Toate procesele patologice tipice cu localizare concretă se manifestă prin două categorii de fenomene: fenomene tipice nespecifice caracteristice pentru procesul patologic (leziuni celulare, distrofii celulare, inflamație, dereglări microcirculatorii și a.) și manifestări specifice pentru organul (sistemul) afectat. Astfel “Fiziopatologia specială” descrie evoluția și manifestările procesului patologic tipic localizat în fiecare organ.

29. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

29.1. Dereglările funcției neuronului și transmiterii transsinaptice

29.1.1. Tulburarea excitabilității neuronale

29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice

Dereglările funcției receptiei senzitive. Tulburările sensibilității

Dereglările funcției motorii ale sistemului nervos central

29.4. Dereglările receptiei nocigene și funcției sistemului nociceptiv-antinociceptiv

29.4.1. Durerea

29.4.2. Nocicepția

29.4.3. Patogenia durerii patologice

29.4.4. Sistemul antinociceptiv

29.4.5. Patologia nocicepției

29.5. Dereglările funcției sistemului nervos vegetativ

29.6. Dereglările somnului

29.7. Dereglările conștiinței

29.8. Dereglările activității nervoase superioare. Nevrozele.

29.9. Dereglările licvorogenezei și licvorodinamice

29.1. Dereglările funcției neuronului și transmiterii transsinaptice

Neuronul este unitatea structurală și funcțională de bază a sistemului nervos, specializată în recepționarea stimulilor din mediul intern și cel extern, conducerea impulsurilor spre structurile nervoase centrale, prelucrarea informației primite, elaborarea și în transmiterea comenzilor spre organele efectoare.

Din punct de vedere funcțional, distingem neuroni motori, senzitivi și asociativi.

Neuronii *senzitivi* recepționează stimulii din mediul extern și cel intern, precum și nemijlocit de la structurile inervate prin dispozitive specializate – receptori.

Neuronii *motori* (efectori) prin axonul lung inervează organele efectoare (mușchi, glande, vase sanguine). Din acestea fac parte celulele piramidale din scoarța cerebrală, motoneuronii din coarnele anterioare medulare, celulele Purkinje din scoarța cerebeloasă, neuronii vegetativi cerebrali și spinali.

Neuronii *de asociație* (intercalari) fac relații între neuronii senzitivi și cei motori.

Neuronii se referă la celule excitabile – posedă proprietatea de a genera impulsuri electrice (nervoase) la acțiunea stimulilor de diferită natură. Or neuronii transformă diversele tipuri de energie – mecanică, termică, chimică, fonică într-un singur fel de energie – electrică. Excitabilitatea precum și proprietatea de a conduce fără decrement impulsul electric are la bază procesele electrochimice la nivelul membranei citoplasmatică a neuronului.

În repaus neuronii, mențin o diferență de potențial electric de ambele suprafețe ale membranei citoplasmatică. Această diferență este numită **potențialul membranar de repaus (PRM)** și este egal cu circa 65 mV. Deoarece sarcina totală în exteriorul membranei este arbitrar definită ca fiind egală cu zero, potențialul membranar de repaus este negativ (–65 mV). În diferiți neuroni PRM poate varia de la –40 mV până la –80 mV.

PRM rezultă din doi factori: distribuția neuniformă în interiorul și exteriorul celulei a ionilor cu sarcină pozitivă (Na^+ și K^+) și cei cu sarcină negativă (aminoacizii și proteine) și permeabilitatea selectivă a membranei pentru unii din acești ioni (Na^+ și K^+). Distribuția inegală a ionilor cu sarcină pozitivă de ambele părți ale membranei celulare este menținută de pompa Na^+-K^+ . Activitatea pompei Na^+-K^+ menține în stare de repaus a neuronului situația termodinamic instabilă a asimetriei ionice intra – extraneuronale, iar în perioada postexcitatorie reface gradientul de concentrație (și respectiv potențialul de repaus) anihilat în timpul excitației.

În starea de repaus concentrația Ca^{2+} în hialoplasmă este mai mică decât în spațiul extracelular și reticulul endoplasmatic. Gradientul de Ca^{2+} este menținut de activitatea pompei respective, care transportă

Ca^{2+} împotriva gradientului de concentrație din hialoplasmă în exteriorul neuronului și în reticulul endoplasmatic. Excitația neuronului este asociată cu influxul ionilor de Ca^{2+} în hialoplasmă, iar în perioada postexcitatorie Ca^{2+} este repompă în spațiul extracelular și în reticulul endoplasmatic, restabilindu-se astfel gradientul de concentrație.

Potențialul membranelor al neuronilor poate fi considerabil și rapid modificat. Acțiunea asupra neuronului a diferiților stimuli (electric, chimic, mecanic, fizic etc.) provoacă inițial reducerea graduală a potențialului membranelor cu 10 mV (de la valoarea -65 mV până la -55 mV), ceea ce face membrana mult mai permeabilă pentru Na^+ decât pentru K^+ . Astfel de depolarizare numită depolarizare lentă până la o anumită valoare denumită critică este reversibilă și nu provoacă excitarea neuronului. În cazul, în care depolarizarea atinge valoarea critică (cca -50 mV) crește brusc permeabilitatea locală a membranei pentru ioni în general și în special pentru Na^+ , ceea ce provoacă depolarizarea rapidă a membranei citoplasmice și producerea potențialului de acțiune – survine excitația neuronului. În procesul de excitație membrana neuronului se depolarizează, după ce urmează inversia în sens pozitiv al potențialului membranelor, din care cauză potențialul de acțiune devine egal cu $110-120$ mV, ceea ce depășește cu mult potențialul de repaus.

Potențialul de acțiune format la nivelul membranei corpului neuronului este propagat de-a lungul membranei axonului, în care au loc consecutiv procese electrochimice similare cu cele din membrana corpului neuronului cu consum de energie. Datorită acestui fapt amplitudinea impulsului electric generat de neuron nu este diminuată la momentul în care ajunge la terminațiunea axonală (transmitere fără decrement). În așa mod potențialul de acțiune este propagat spre terminațiunile axonale, situate pe corpii sau dendritele altor neuroni, pe corpii altor celule inervate (mușchi, glande, vase sanguine etc), realizând legătura cu aceste structuri. În neuronii aferenți succesiunea excitației este inversă celei din neuronii eferenți – procesul este inițiat în terminațiunile senzitive (receptori) și propagată spre corpul neuronului.

De regulă, potențialul de acțiune durează circa 1 ms, după care survine *repolarizarea* membranei și restabilirea potențialului de repaus. Până la momentul restabilirii potențialului de repaus neuronul rămâne inexcitabil – perioada refractară.

29.1.1. Tulburarea excitabilității neuronale

Excitabilitatea celulei este proprietatea de a intra în activitate sub influența unui stimul. Stimulul reprezintă o modificare bruscă de energie parvenită din mediul intern sau cel înconjurător, care mărește permeabilitatea membranei celulare, produce depolarizarea membranei, formează potențialul de acțiune și în sumă produce *excitația* celulei. Măsură a excitabilității este pragul de excitație – valoarea minimă a stimulului, care provoacă excitația. Excitabilitatea este funcție inversă a potențialului de repaus – hiperpolarizarea micșorează excitabilitatea până la inhibiția hiperpolarizantă, în timp ce micșorarea potențialului de repaus crește excitabilitatea.

Etiologia. Excitabilitatea neuronului poate fi modificată de leziunile membranei neuronale, indusă de diferiți factori *exogeni* (acțiuni mecanice, raze ionizante, temperatura scăzută sau ridicată, curentul electric, substanțe chimice, factori biologici, toxinele neurotrope - tetanic, botulinic, factorii psihogeni) și *endogeni* (dismetabolisme, dishomeostazii, dizoxii, dereglări de perfuzie, factori imuni și enzimatici).

Patogenia. Mecanismul patogenetic general al dereglărilor excitabilității se consideră *deficitul energetic* exprimat prin diminuarea conținutului de ATP în celulă, ceea ce consecutiv tulbură procesele intracelulare și membranare

dependente de energie, în special activitatea pompelor ionice. În consecință, are loc suprasaturarea hialoplasmei neuronului cu ionii de sodiu și calciu, depolarizarea membranei, inhibiția depolarizantă.

Totoată diferiți factori etiologici posedă și particularități patogeneice specifice.

Astfel, în caz de *ischemie*, paralel cu deficitul energetic, are loc acțiunea asupra neuronului a excesului de glutamat, ceea ce provoacă hiperstimularea lui, deschiderea canalelor N-metil-D- aspartat, prin care se produce un influx majorat de Na^+ și Ca^{2+} , măbind concentrația acestora în citosol. Excesul de ioni de calciu în hialoplasmă activează lipazele, proteazele, endonucleazele, lipooxigenazele intracelulare, ceea ce provoacă leziunea organitelor (în particular a mitocondriilor), derglarea homeostaziei, degenerarea și moartea neuronului. În patogenia acestor modificări se mai implică și alți factori patogenetici, cum ar fi acidul arahidonic, monoxidul de azot (NO) etc.

Activarea peroxidării lipidice poate de asemenea servi drept mecanism patogenetic de inițiere a patologiei neuronale. În cazul intensificării peroxidării lipidice (PL) au loc perturbări în activitatea pompelor ionice, ceea ce conduce la hiperactivarea neuronală. Peroxizii lipidici dereglează mecanismul inactivării enzimatică ale neuromediatorilor. Astfel, sub acțiunea peroxizilor lipidici monoaminoxidaza (MAO) dezaminează acidul gama-aminobutiric, ceea ce abolește efectul inhibitor al acestui mediator și mărește considerabil excitabilitatea neuronală.

Neuronul posedă un sistem propriu de potențare (*sistem endogen de potențare*) reprezentat de mesagerii secunzi (semnalizarea intracelulară), care este capabilă de a majora evident semnalul recepționat de neuron. O mare importanță fiziologică în acest sistem are adenilatciclază și fosfolipaza C, activate la rândul lor de proteinele G (aceste proteine se leagă cu guanozintrifosfatul și guanozindifosfatul). Toxina vibriunii holerei dereglează procesele membranare, legate de activitatea proteinei G, care la rândul său activează sau inhibă sistemul AMP-ciclic. Cofeina, teofelina crește concentrația intracelulară de AMP-ciclic, care la rândul său crește excitabilitatea neuronală.

Modificări de excitabilitate pot surveni și în cazul *dereglării homeostazei neuronului*, potențate de abolirea proceselor regenerării fiziologice intraneuronale, ce scade potențialul plastic celular.

Hiperactivitatea neuronală este determinată și de dezechilibrarea proceselor de excitație și inhibiție neuronală. În cazul creșterii ponderii proceselor de excitație poate surveni *epileptizarea* neuronului.

Un rol primordial în reglarea endogenă a excitabilității neuronale îl deține *mediatorul inhibitor - acidul gama-aminobutiric*, care induce inhibiția neuronală prin facilitarea intrării ionilor de Cl în celulă și blocarea canalelor ionice de calciu.

Hiperactivitatea neuronală se poate produce și prin stimularea electrică a neuronului, precum prin deaferentare neuronală. Efectul se explică prin mărirea sensibilității neuronului în cazul denervării și dereglării proceselor de inhibiție a acestuia.

Creșterea excitabilității (hiperexcitabilitatea)

La secționarea nervului capătul distal care degenează în următoarele trei zile, își păstrează excitabilitatea mărită.

Scăderea concentrației extracelulare a ionilor de calciu produce o creștere însemnată a excitabilității, atât de mare, încât impulsurile spontane declanșează spasme musculare (sindrom tetanic). Indiferent de cauza tetaniei (paratireoprivă, prin alcaloză, administrarea dozelor mari de vitamina D, lipsa de calciu la copii rahitici), în mecanismul de producere a tetaniei intervine scăderea Ca^{2+} în sânge. Efect similar are creșterea K^{+} extracelular.

Unele substanțe farmacologice (veratrina) au acțiune directă asupra membranei, mărindu-i permeabilitatea pentru ionii de Na^{+} și, în consecință, micșorând pragul de excitație.

Reducerea excitabilității.

O serie de substanțe chimice acționează deprimant asupra excitabilității, fiind denumite *factori stabilizatori ai membranei*. Prin mecanisme, care au fost analizate anterior, excesul interstițial de calciu ionizat precum și deficitul de K^{+} stabilizează membrana neuronului, cresc potențialul de repaus micșorând excitabilitatea.

Anestezicele locale (novocaina, lidocaina etc.) scad permeabilitatea membranelor pentru ioni și reduc excitabilitatea. Efect similar au și substanțele liposolubile (alcoolul, eterul, cloroformul), blocând canalele de Na^{+} și dereglând procesul de generare a potențialului de acțiune a membranei neuronale.

Reducerea excitabilității este provocată și de substanțele ce dereglează procesul de repolarizare membranară (aconitina, batraxotoxina etc.)

Dioxidul de carbon la presine mare (peste 40 mm Hg) micșorează excitabilitatea neuronală.

Numeroși factori (infecțioși, traumatici, metabolici, hemoragici etc.) lezează neuronii motori și senzitivi din diferite segmente ale SN, realizând *sindromul neuronului motor central sau cel periferic*. Ca exemple de afecțiuni care au la bază leziuni ale neuronilor motori pot servi poliomielita anterioară acută și cronică, scleroza laterală amiotrofică, atrofia musculară infantilă, atrofia proximală ereditară neurogenă, paraplegia spastică, siringomielia.

Lezarea neuronilor motori se mai produce și în cazul proceselor tumorale și vasculare cu localizare în SNC, hernii ale discurilor intervertebrale, mielite etc.

Lezarea neuronilor senzitivi de către diverși agenți etiologici realizează multiple sindroame, dintre care cele mai frecvent întâlnite sunt tabesul (sifilisul parenchimos), Herpes Zoster (boală virotică produsă de virusul varicelo-zosterian, cu modificări inflamatorii ale ganglionilor rădăcinilor posterioare ale nervilor cranieni, care se manifestă clinic prin dureri și tulburări de sensibilitate).

29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice

Sinapsele reprezintă conexiuni specializate, prin care se transmit influențe excitante sau inhibitoare de la neuron la neuron sau la altă celulă.

Sinapsa interneuronală este locul de contact funcțional între doi neuroni, care efectuează un prim triaj al informațiilor. Prin intermediul ei, influxul nervos de la neuronul presinaptic induce excitația sau inhibiția neuronului postsinaptic sau numai îi modulează excitabilitatea. Sosite prin fibrele presinaptice, impulsurile nervoase inițiază răspunsurile propagate apoi prin celula postsinaptică, transmiterea nefiind o simplă săritură a potențialului de acțiune de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic, ci un proces mult mai complex, datorită faptului că membrana postsinaptică este electic inexcitabilă. (Membrana postsinaptică este de regulă sensibilă numai la agenți chimici (sinapsa chimică). S-a dovedit și existența unor sinapse electrice, la nivelul cărora transmiterea impulsului presinaptic asupra membranei neuronului postsinaptic se face printr-un curent de acțiune).

Sinapsa neuroefectoare, ca joncțiune funcțională între un neuron efector și celulele organelor aneurale executoare (joncțiune neuromusculară sau neuro-glandulară), constă din două componente: un versant presinaptic, care conduce impulsul nervos, și un versant postsinaptic, care îl primește.

Microscopia electronică a arătat că, deși butonul sinaptic (fibră terminală presinaptică) este aplicat pe membrana neuronului postsinaptic, nu există un contact fizic între cele două membrane, ultimele fiind separate printr-un spațiu – *fanta sinaptică*, ce conține o rețea filamentoasă intersinaptică și lichid extracelular. Aceasta asigură adezivitatea celor două membrane, sugerând în același timp prezența unui sistem canalicular de legătură între teritoriul pre- și postsinaptic, totodată, reprezentând o continuare a spațiului interstițial. Fanta sinaptică protejează eficient membrana postsinaptică de influența directă a depolarizării presinaptice.

Membrana care delimitează butonul este numită *membrană presinaptică*, iar aceea a neuronului postsinaptic poartă denumirea de *membrană subsinaptică (postsinaptică)*. În interiorul butonului presinaptic se conțin numeroase mitocondrii și în medie 10000-15000 vezicule, care se mai numesc *sinaptozomi* și care conțin stocate mici “pachete” de transmițător chimic responsabil pentru transmiterea sinaptică. Sinapsa mai conține mari concentrații de enzime, implicate în procesul de sinteză, captare și inactivare a mediatorului.

Există 6 categorii de sinapse interneuronale: axo-dendritice, axso-somatice, axo-axonale, dendrodendritice, dendrosomatice și somatosomatice.

Prin intermediul transmițerii sinaptice impulsul nervos presinaptic induce în membrana postsinaptică, datorită mediatorului specific eliberat, fie o depolarizare (excitație), fie o hiperpolarizare (inhibiție), deosebindu-se astfel două tipuri funcționale de sinapse: *excitatorii și inhibitorii*.

Acțiunea excitatorie a sinapsei se manifestă consecutiv eliberării mediatorului specific al acestui tip de sinapse prin depolarizarea membranei postsinaptice și declanșarea unui impuls în neuronul postsinaptic.

Transmisia sinaptică chimică este condiționată de desfășurarea concomitentă și succesivă a unui ansamblu de procese biofizice și biochimice neuronale schematizate astfel. Sub acțiunea unor enzime specifice în corpul neuronului presinaptic se sintetizează mediatorul chimic (neuro-transmițătorul) specific respectivului neuron. Mediatorul sintetizat este transportat prin axon și depozitat în veziculele presinaptice, care migrează și aderă la membrana presinaptică. În starea de repaus a neuronului presinaptic are loc eliberarea spontană și continuă în fanta sinaptică a unei cantități foarte mici de mediator prin difuziune sau prin exocitoza unui număr foarte mic de vezicule sinaptice aderate anterior la membrana presinaptică. Aceste cantități mici de mediator produc variații locale neînsemnate ale potențialului membranei postsinaptice, care nu ating valoarea critică și nu declanșează excitația propagabilă a acesteia. La excitația neuronului presinaptic, influxul nervos ajunge la butonii axonali și produce o bruscă creștere a permeabilității membranei presinaptice pentru Ca^{2+} . Concentrația crescută de calciu conduce la aderarea la membrana presinaptică a unui număr mare de vezicule presinaptice urmată de eliberarea rapidă prin exocitoză a unei cantități mari de mediator din vezicule în fanta sinaptică. Formarea în număr mare a complexelor mediator-receptor postsinaptic, care în funcție de tipul mediatorului și de tipul receptorilor postsinaptici, produce fie depolarizare fie hiperpolarizare locală cu efecte funcționale excitatoare sau inhibitoare asupra celulei postsinaptice (potențialele postsinaptice locale depolarizante sau hiperpolarizante, potențial de acțiune sau frânarea generării lui în neuronii postsinaptici, contracția sau relaxarea celulelor musculare, stimularea sau frânarea secreției celulelor executoare glandulare).

Influxurile nervoase presinaptice induc prin intermediul mediatorilor chimici trei tipuri de modificări ale potențialului membranelor de repaus ale celulelor postsinaptice: potențialele postsinaptice locale hiperpolarizante, potențiale depolarizante și potențiale postsinaptice de acțiune propagate.

Potențialele postsinaptice locale hiperpolarizante (PPSH) reprezintă creșteri locale ale diferenței de potențial a membranei față de valoarea PRM. De regulă PPSH scad local excitabilitatea celulei (cresc pragul de excitabilitate), de aceea mai sunt denumite potențiale postsinaptice inhibitoare – IPSP. Un exemplu de mediator chimic generator de PPSH este GABA (acidul gamaaminobutiric); cuplarea lui cu receptorul postsinaptic crește conductanța canalelor de clor.

Potențialele postsinaptice locale depolarizante (PPSD) reprezintă scăderi locale cu 10-40 mV ale diferenței de potențial a membranei față de valoarea PRM. PPSD cresc local excitabilitatea celulei (scad pragul excitației propagabile), de aceea mai sunt denumite potențiale postsinaptice excitatoare (PPSE). Exemplu de mediator chimic generator de PPSD este acetilcolina.

Sinapsele generatoare de PPSD sunt numite sinapse depolarizante, iar cele generatoare de PPSH – sinapse hiperpolarizante.

Potențialele postsinaptice de acțiune propagate (PA) reprezintă o variație rapidă și de scurtă durată, de mare amplitudine (110-120 mV), a potențialului membranei manifestată prin depolarizarea acesteia urmată de o polarizare de sens invers. Datorită duratei mici PA se înregistrează grafic sub forma unui vârf (potențial de vârf). La sfârșitul PA conductanțele membranei pentru Na și K revin la valorile din starea de repaus.

În condițiile păstrării continuității anatomice a SN și a conexiunilor sale cu organele executoare, activitatea sa normală poate fi alterată de către factori care afectează diversele procese biofizice și biochimice intraneuronale și transsinaptice, a căror ansamblu constituie substratul stărilor de excitație și inhibiție. Atât generarea transsinaptică a excitației cât și generarea transsinaptică a inhibiției sunt consecințe ale stării de excitație propagată a neuronilor presinaptici, unii eliberând mediatori chimici sinaptici excitatori – neuroni excitatori – și alții eliberând mediatori chimici sinaptici inhibitori – neuroni inhibitori.

În timp ce starea de excitație postsinaptică se poate propaga ca influx nervos celulifug (PA propagat), starea de inhibiție postsinaptică nu se propagă celulifug ca influx nervos, ci frânează generarea și propagarea celulifugă a excitației.

Mediatorii și modulatorii chimici sinaptici.

Termenul de mediator chimic sinaptic desemnează o substanță care întrunește următoarele calități: este sintetizată de o anumită categorie de neuroni, depozitată în vezicule presinaptice ale acestora, eliberată rapid în mare cantitate din terminațiile presinaptice în fantele sinaptice ca urmare a excitației neuronilor respectivi.

Mediatorul chimic mai este numit și neurotransmițător deoarece prin intermediul lui se realizează transmiterea sau blocarea transmițerii influxului nervos de la o verigă la veriga următoare a arcurilor reflexe.

Calitatea de mediator chimic sinaptic este în prezent indubitabilă pentru acetilcolină (Ach), noradrenalină (NA sau norepinefrină), dopamină (DA), serotonină (5-HT), acidul gamaaminobutiric (AGAB) și glicină (GL).

În realitate există un număr mult mai mare de mediatori chimici sinaptici - acidul L-aspartic, L-glutamic, taurina, prolina, β-alanina, histamina, substanța P și a unei serii de peptide bioactive (opioide endogene și peptide neurointestinale ca gastrina și colecistokinina).

După eliberarea mediatorului în fanta sinaptică și interacțiunea cu receptorii de pe membrana postsinaptică acțiunea mediatorului este întreruptă prin intermediul a două procese - recaptarea acestuia și reîntorcerea în butonul sinaptic și degradarea chimică nemijlocit în fanta sinaptică prin acțiunea enzimelor specifice (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, catecol-O-metiltransferaza).

Etiologia și patogenia dereglărilor transmițerii transsinaptice

Dereglarea transmiterii sinaptice poate fi cauzată de acțiunea diferitor factori patogeni, atât exogeni, la nivelul neuronilor presinaptici și a structurilor postsinaptice ale organelor executoare.

La nivelul neuronilor presinaptici pot fi afectate următoarele procese: sinteza mediatorilor și modulatorilor chimici (neurotransmițători și neuromodulatori);

- b) afectarea transportului transaxonal al mediatorului.
- c) stocarea mediatorilor chimici;
- d) eliberarea mediatorilor chimici;
- e) recaptarea mediatorilor chimici;

La nivelul neuronilor postsinaptici pot fi afectate următoarele procese:

- a) formarea complexului activ mediator receptor;
- b) inactivarea mediatorului chimic.

Sinteza mediatorului chimic poate fi afectată de factorii, care modifică fie concentrația precursorului mediatorului, fie activitatea enzimei (-elor) sintetizante.

Concentrația precursorului poate fi modificată prin :

a) creșterea aportului exogen de premediator (de exemplu, administrarea 5-hidroxitriptofanului, precursor al serotoninei, crește încorporarea lui în neuronii serotoninergici și consecutiv sinteza serotoninei; administrarea de L-dopa, precursor al dopaminei, crește încorporarea ei în neuronii dopaminergici și consecutiv sinteza dopaminei);

b) administrarea substanțelor, care stimulează sinteza premediatorilor (de ex., amantadina crește conversia tirozinei în DOPA, iar DOPA este precursorul direct al dopaminei și indirect al noradrenalinei);

c) stimularea neuronală cu sporirea captării precursorilor (de ex., stimularea neuronilor colinergici favorizează captarea de către acestea a colinei și consecutiv sinteza acetilcolinei);

e) administrarea substanțelor, care scad pătrunderea precursorului mediatorilor în neuroni, așa-zisul efect de embargou (de ex., hemicolina are efect embargou asupra colinei, limitând astfel sinteza acetilcolinei);

f) reducerea potențialului energetic, hipoxia provoacă tulburări în transmiterea transsinaptică prin supresia proceselor sinaptice energodependente.

Sinteza mediatorului necesită acțiunea enzimei sintetizatoare. Activitatea enzimei sintetizatoare de neuromediatorii poate fi dereglată prin:

a) administrarea de acetilcolină halogenată sau a compușilor stirilpiridinici (în acest caz se inhibă activitatea colinacetilazei și consecutiv sinteza acetilcolinei);

b) administrarea alfa-metil-dopa reduce sinteza norepinefrinei din dopamină, transformându-se ea însăși în alfa-metil-norepinefrină - transmițător sinaptic fals fără activitate biologică;

c) scăderea activității sau deficitul glutamicodecarboxilazei, enzimei care transformă acidul glutamic în AGAB (în coree).

d) sinteza acidului gama-aminobutiric poate fi deprimată de semicarbazidă, care blochează enzima respectivă sau de carența alimentară a piridoxinei, care este co-factorul acestei enzime.

Afectarea transportului transaxonal al mediatorului.

Mediatorul sintetizat în corpul neuronului este transportat spre terminațiunile nervoase prin microtubulii citoplasmatici formați dintr-o proteină specializată – tubulina. Anestezicele, enzimele proteolitice, colchicina etc., distrug aceste formațiuni, dereglează transportul transaxonal, reducând cantitatea de mediator în elementele presinaptice. De exemplu, hemocolina blochează transportul acetilcolinei spre terminațiile nervoase și prin aceasta tulbură transmiterea influențelor nervoase în sinapsele colinergice.

Afectarea depozitării mediatorului în terminațiile nervoase.

Mediatorii se păstrează în veziculele presinaptice în complex molecular cu ATP și proteine specifice. Unele substanțe pot tulbura procesul depozitării mediatorului. Așa, de exemplu, rezerpina împiedică depozitarea norepinefrinei și serotoninei în veziculele presinaptice, iar beta-bungarotoxina alterează transmiterea sinaptică chimică prin blocarea procesului de formare a veziculelor sinaptice.

Afectarea eliberării mediatorului chimic

În unele cazuri, deși veziculele sinaptice sunt normale și membrana postsinaptică este sensibilă la mediatorii chimici aplicați local ionoforetic, transmiterea sinaptică este afectată. Aceasta are loc în următoarele situații:

a) la creșterea concentrației ionilor de magneziu sau la acțiunea toxinei botulinice are loc blocarea mecanismului de eliberare a acetilcolinei în sinapsa neuro-musculară;

b) în sindroamele miastenice paraneoplazice (Eaton-Lambert) de asemenea intervine un deficit de eliberare a acetilcolinei;

c) imipramina și amitriptilina scad eliberarea spontană a norepinefrinei, aceasta acumulându-se în vezicule sinaptice exercită efecte antidepresive.

d) guanetidina blochează eliberarea norepinefrinei la nivelul terminațiilor axonale, datorită cărui fapt se folosește în calitate de remediu antihipertensiv.

Afectarea procesului de formare a complexului activ mediator-receptor.

Substanțele care au această acțiune fac membrana postsinaptică insensibilă la mediatorii chimici eliberați de influxurile nervoase sau aplicați local ionoforetic. În aceste cazuri potențialul de repaus de membrană rămâne normal.

Există două tipuri de receptori acetilcolinici: nicotinici (aparțin neuronilor ganglionilor vegetativi și mușchilor striați) și muscarinici (aparțin mușchilor netezi, miocardului și glandelor).

Astfel, d-tubocirarina blochează reversibil receptorii acetilcolinici nicotinici ai plăcii neuromusculare, bromura de decametoni și succinil-colina sunt agenți blocați de lungă durată a acestor receptori, iar atropina blochează receptorii muscarinici ai mușchilor netezi.

Fenoxibenzamina blochează alfareceptorii, iar propranololul - β -receptorii noradrenergici.

Derivații fenotiazinici și buterofenonici blochează receptorii dopaminici, care aparțin numai unor neuroni centrali suprasegmentari. Acest blocaj provoacă sindroame extrapiramidale parkinsoniene medicamentoase.

Stricnina blochează β -receptorii pentru glicină și respectiv inhibiția postsinaptică.

În miastenie se produce un blocaj al receptorilor acetilcolinici ai mușchilor striați prin autoanticorpi (blocaj postsinaptic).

Dereglarea funcționării mecanismelor postsinaptice se exprimă fie prin abolirea acestora fie prin potențarea lor.

Atenuarea sau lipsa efectului la acțiunea mediatorului asupra neuronului postsinaptic poate fi determinată de micșorarea afinității acestuia față de receptorii specifici la acțiunea antagoniștilor sau a blocatorilor receptorilor, la formarea anticorpilor contra receptorilor, ceea ce modifică afinitatea lor și anihilează efectele mediatorului (de ex., în miastenie receptorii acetilcolinergici sunt blocați de anticorpi specifici ce determină dereglări în transmiterea neuro-musculară, până chiar și blocul neuro-muscular). Receptorul postsinaptic poate fi blocat (ecranat) de către membrana deteriorată sau modificată sub influența proceselor patologice (potențarea peroxidării lipidice în membrană).

Amplificarea efectului mediatorului are loc la mărirea afinității, sensitizarea receptorilor, mărirea numărului lor. De exemplu o deaferentare parțială a neuronilor sau a fibrelor musculare duce la mărirea numărului receptorilor postsinaptici.

Există substanțe farmacologice activatoare ale receptorilor postsinaptici (sinaptomimetice), care prin prin fixare pe receptorii postsinaptici mimează efectele transmițătorilor fiziologici. Astfel, nicotina are efect colinomimetic pe receptorii mușchilor striați și neuronilor vegetativi ganglionari, metacolina are efect colinomimetic pe receptorii mușchilor netezi, cordului și glandelor. Fenilefrina are efect noradrenalinomimetic pe alfa-receptorii noradrenalinici, iar izoproterenolul are efect noradrenalinomimetic pe beta-receptorii noradrenalinici.

Afectarea procesului inactivării mediatorului chimic

Diversi agenți blochează enzimele inactivatoare a mediatorului, încetinind sau făcând imposibilă disocierea complexului transmițător-receptor, ceea ce prelungeste acțiunea mediatorului și efectul fiziologic al acestuia.

Astfel, antiacetilcolinesterazicele (ezerina, neostigmina, compuși fosforo-organici) blochează reversibil colinesteraza și prin aceasta descompunerea acetilcolinei. Antimonoaminoxidazele (pargilina, nialamida, tranilcipromina, iproniazida, izocarboxazida etc.) blochează monoaminoxidaza, enzima inactivantă a NA, dopaminei și serotoninei. Gabatransaminaza (GABAT; enzima inactivantă a AGAB) este blocată de către acidul valproic (dipropilacetic) și de către vinil-AGAB. Datorită proprietății de a

crește concentrația AGAB în structurile cerebrale acidul valproic este utilizat cu succes ca medicament antiepileptic.

Dereglarea activității autoreceptorilor localizați pe butonul sinaptic, care are un rol reglator important de feed-back în procesul transmiterii transinaptice (în caz de eliminare excesivă a mediatorului, semnalele transmise de pe autoreceptori inhibă secreția acestuia și invers). Astfel, potențarea efectului dopaminei (DA) pe DA–autoreceptori facilitează eliminarea dopaminei.

2. Dereglările funcției recepției senzitive. Tulburările sensibilității

Sensibilitatea reprezintă o caracteristică de bază a materiei vii, care permite o „echilibrare” activă a ei cu mediul înconjurător și o adaptare cât mai adecvată la noile cerințe. Prin senzație se subînțelege recunoașterea conștientă a unui stimul ce acționează asupra organismului. Senzația poate fi considerată ca un proces elementar; percepția este un proces care reclamă compararea, diferențierea și integrarea câtorva senzații.

Sistemul nervos în ansamblu poate fi considerat ca fiind format dintr-un sistem de „intrare” (input) a informației, reprezentat de către *receptorii senzoriali*, un sistem de „transmitere” reprezentat prin fibrele nervoase, un sistem de „prelucrare”(complexele neuronale din sistemul nervos periferic și central) și un sistem de „ieșire” (output) și distribuție a mesajului spre organele efectoare.

Informațiile referitoare la mediul ambiant SNC le recepționează prin intermediul organelor de simț (analizatorilor), specializate în perceperea și prelucrarea excitațiilor, precum și formarea senzațiilor.

Structura analizatorului include:

- porțiunea periferică alcătuită din receptori, care intră în contact direct cu agentul excitator;
 - calea de conducere a excitației de la periferie spre scoarța cerebrală;
 - veriga centrală reprezentată de o zonă de proiecție a impulsurilor nervoase în scoarța cerebrală.
- Elementele morfo - funcționale ale analizatorului sunt:

1) receptorul; 2) primul neuron senzitiv situat în afara SNC (de regulă în ganglii); 3) al doilea neuron situat în măduva spinării, bulbul rahidian sau mezencefal; 4) al treilea neuron situat în talamus sau în corpul geniculat; 5) al patrulea neuron se găsește în scoarța cerebrală.

Receptorii sunt celulele nervoase specializate sau structuri celulare aneurale, care transformă informația conținută în diverși stimuli ai mediului în impulsuri nervoase, codificate în frecvență. Proprietatea de a traduce diverși stimuli în impulsuri nervoase este comună tuturor neuronilor, dar receptorii sunt activați de modificări specifice, cu alte cuvinte, ei descarcă impulsurile nervoase la intensități-prag mai mici ale stimulilor adecvați. (Ca și orice neuron, receptorii pot descărca impulsuri și la stimuli neadecvați, însă numai în cazul dacă intensitatea acestora este excesiv de mare).

În funcție de localizare și natura excitantului, receptorii pot fi clasificați în extero-, proprio-, interoceptori.

Exteroceptorii reprezintă structuri specializate, și includ mecanoreceptorii, care percep contactul, durerea, poziția corpului, sunetul, fotoreceptorii, care informează asupra cantității de lumină și a culorilor; chemoreceptorii, care percep compoziția chimică a mediilor și termoreceptorii.

Proprioceptorii fac parte exclusiv din clasa mecanoreceptorilor și se implică în reglarea funcțiilor motorii ale organismului, semnalizând viteza, tensiunea și gradul de scurtare a mușchului.

Interoceptorii (visceroceptorii) sunt specifici doar pentru sistemului nervos vegetativ, având proprietatea de a iniția procese generatoare de senzații specifice, cât și de a regla funcțiile vegetative ale organismului.

Nociceptorii detectează stimuli potențial nocivi ce pot provoca modificări frave biochimice, funcționale sau morfologice în țesutul respectiv (nociceptori mecanosenzitivi, termosenzitivi, chemosenzitivi).

Activitatea de răspuns a receptorului la acțiunea stimulului asupra receptorului include depolarizarea membranei receptorului, apariția și dezvoltarea potențialului receptor, apariția curenților generatori, care răspândindu-se spre partea centrală a receptorului, provoacă potențialul generator.

Căile de conducere a sensibilității senzitivo-senzoriale. Potențialele de acțiune senzitivo-senzoriale sunt preluate de la nivelul receptorilor de către dendritele primului neuron senzitiv, situat, de obicei, în afara axului cerebro-spinal.

Neuronii senzitivi constituie „calea finală comună”, care transmite în SNC informația sub forma unor potențiale de acțiune (impulsuri nervoase). Axonii neuronilor senzitivi extranevraxiali, cu sediul fie în ganglionii spinali de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali sau în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni pătrund în nevrax. Cea mai mare parte a fibrelor groase (A-beta) intră în cordonul posterior, formând *sistemul cordoanelor posterioare*. Fibrele senzitive mai subțiri (A-delta și C) ca, de altfel, și colateralele fibrelor groase fac sinapsa cu deutoneuronul din cornul posterior, iar axonii acestor neuroni dau naștere căilor *spino-talamice antero-laterale*.

Pe calea sistemului cordoanelor posterioare, prin fasciculele ascendente ale lui **Goll și Burdach** se transmit doar informații mecano-receptive, pe când sistemul spino-talamic transmite un evantai larg de informații somestezice (tact difuz, cald, rece, durere). Prin cordoanele posterioare informația se propagă spre bulbul rahidian unde este localizat al doilea neuron senzitiv, axonul căruia, după ce se încrucișează la scurtă distanță de la emergență, se îndreaptă spre talamus pe calea lemniscului median, terminându-se în nucleul ventro-bazal. Astfel, al treilea neuron al căilor exteroceptive se află în complexul ventro-bazal al talamusului, iar axonul său proiectează în cortexul somato-senzitiv ipsilateral.

Segmentul final al *sistemului cordoanelor posterioare* este situat în lobul parietal (*sulcus centralis*), în așa numitele *arii somato-senzitive primară și secundară*.

Sistemul cordoanelor posterioare conduce sensibilitatea proprioceptivă și tactilă bine discriminată (epicritică), care necesită o evaluare și localizare precisă, precum și o interesare mai redusă a afectivității.

Sistemul cordoanelor antero-laterale sau tractul spino-talamic, conduce semnale care nu reclamă o localizare precisă și nici viteză mare de conducere. Pe aceste căi sunt conduse: informațiile nociceptive, excitațiile termice, senzațiile de contact brusc, presiune, prurit și cele sexuale.

Calea spino-talamică este constituită din trei neuroni. Protoneuronul este localizat în ganglionul spinal, anexat rădăcinii posterioare. Axonul scurt pătrunde în coarnele posterioare și face sinapsa cu deutoneuronul mai ales în substanța gelatinoasă, situată în vârful coarnelor posterioare, unde emit colaterale și fibrele nervoase ale fasciculelor Coll și Burdach. Fibrele celui de al doilea neuron, după ce se încrucișează formează fasciculele spino-talamic lateral (dorsal) și ventral. Cele două fascicule trec prin trunchiul cerebral, lateral față de lemniscul medial și dau naștere la colaterale care ajung în formația reticulară mezencefalică. Prin colaterale sunt difuzate impulsuri ce contribuie la menținerea stării de veghe a scoarței cerebrale și la păstrarea tonusului muscular.

Fasciculul spino-talamic se termină în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului lângă fasciculul Goll și Burdach, precum și în nucleii nespecifici ai liniei mediane și în nucleii intralaminari. Prelungirile corticale ale celui de al treilea neuron talamic ajung în girusul postcentral (parietala ascendentă).

Sensibilitatea interoceptivă este asigurată de receptorii viscerali și căile senzitive vegetative *spino-reticulo-talamo-corticale*. Calea aferentă vegetativă urcă de-a lungul substanței cenușii periependimice, traversând rețelele polineuronale ale acesteia, până în formațiunea reticulară a trunchiului cerebral de unde ajunge la nucleii reticulați talamici și proiectează difuz mesajele interoceptive pe întreaga suprafață a scoarței cerebrale.

Informațiile kinestezice de dublă origine (articulară și musculo-tendinoasă) sunt propagate de-a lungul axului cerebrospinal pe două căi: *calea lemniscală rapidă* a sensibilității superficiale tactile și profunde proprioceptive conștiente și *calea extralemniscală lentă* a sensibilității proprioceptive inconștiente.

Prin eferențele sale extrapiramidale subcorticale și corticale, informațiile miokinetice sunt preluate de sisteme reglatoare ale activității tonice musculare, ajungând în zona de proiecție corticală precentrală datorită vitezei mari de conducere, odată cu sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

Structura specifică prin care se realizează orice legătură integrativă nervoasă este *arcul reflex*, iar actul integrator respectiv este numit *act reflex* sau pur și simplu *reflex*.

Clasificarea sensibilității.

Ca tipuri de sensibilitate este descrisă *sensibilitatea generală (somesțezică)*, care caracterizează toate structurile corpului omenesc și *sensibilitatea specifică*, care corelează cu activitatea anumitor organe (vedere, auz, gust, miros).

Sensibilitatea generală include:

-sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială) care are receptori situați în țesuturi și mucoasele superficiale și care include sensibilitatea tactilă, termică și dureroasă;

-sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) cu receptorii în articulații, tendoane, mușchi și care include sensibilitatea artrokinetică, barestezică și vibratorie;

-sensibilitatea *interoceptivă* (viscerală), inițiată în receptorii viscerali.

Mai există încă o clasificare a sensibilității după Head, care utilizează trei criterii și anume: criteriul fiziologic, biologic și anatomic. Conform acestei clasificări deosebim:

-sensibilitatea *protopatică*, veche din punct de vedere filogenetic, prin care se transmit eferențele dureroase, termice, tactile nediscriminate având un amplitud ecou afectiv;

-sensibilitatea *epicritică*, nouă din punct de vedere filogenetic, care se referă la sensibilitatea tactilă (include sensibilitatea elementară și discriminarea tactilă), sensibilitatea artrokinetică (include statestezia sau poziția și kinestezia sau deplasarea în spațiu a unui segment corporal), sensibilitatea vibratorie și sensibilitatea barestezică.

Etiologia și patogenia dereglărilor sensibilități.

Din factorii etiologici fac parte *factorii exogeni* (mecanici, fizici, chimici, antigenici, biologici, psihogeni) și *factorii endogeni* (dereglări hemocirculatorii, respiratorii, hipoxici, tumori, dishomeostazii metabolice, malformații congenitale).

În *patogenia* dereglărilor sensibilități somato-senzoriale sunt recunoscute trei mecanisme de bază corespunzătoare nivelului organizării analizatorului: mecanismul receptor, al căilor de conducere și cel central.

Mecanismul receptor este determinat de perturbările caracteristicilor pragale, precum și a numărului și densității repartizării receptorilor. Excitarea receptorilor depinde de caracterul și durata acțiunii excitantului, care determină posibilitatea adaptării lor și, prin urmare, micșorarea sensibilității.

Dereglări somato-senzoriale, determinate de micșorarea numărului sau (și) a sensibilității receptorilor (desensitizare), sau mărirea sensibilității acestora (sensitizare) survin în cazul perturbării intensității proceselor de sinteză sau destrucție a receptorilor.

Mecanismul căilor de conducere este determinat de afecțiunile la diferit nivel al căilor de transmitere a recepției somato-senzitive, incluzând nervii periferici, rădăcinile posterioare, măduva spinării.

Pierderea sensibilității prin întreruperea unui nerv periferic sau a unei rădăcini posterioare afectează toate tipurile de sensibilitate.

În tabesul dorsal, care reprezintă o fibroză sifilitică a rădăcinilor posterioare, are loc compresia rădăcinii, sunt distruse în primul rând fibrele mielinice și se instalează o scleroză a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării întâlnite și în anemia pernicioasă. Tabesul scoate din funcție sensibilitatea profundă conștientă, dispar reflexele osteotendinoase, mușchii devin hipotonici. Fiind compromisă și sensibilitatea tactilă bine discriminată, bolnavii nu pot detecta direcția și viteza de deplasare a unui stimul pe suprafața tegumentară. Sensibilitatea termică și dureroasă se păstrează, devine chiar exagerată, deseori cu apariția de dureri spontane.

Degenerarea cordoanelor dorsale survine și în diabetul zaharat netratat, precum și în anemia pernicioasă. Pierderea progresivă a percepției stimulului vibrator constituie un semn precoce al degenerării.

Căile dorsale pot fi întrerupte și în urma compresiunilor tumorale.

Dispariția sensibilității dureroase, termice, tactile nediscriminate și păstrarea celei profunde conștiente se constată în *siringomieli*, boala în care se formează cavități în interiorul coarnelor dorsale, ce se întind în direcție ventrală și distrug fasciculele spino-talamice.

O tulburare a sensibilității se produce și în *hemisecționarea măduvei spinării*, apărută accidental. Sub nivelul leziunii ipsilateral se instalează o paralizie musculară, fiind abolită și sensibilitatea profundă conștientă, iar de

partea opusă lipsește sensibilitatea tactilă nediscriminată, termică și dureroasă. Fenomenele descrise alcătuiesc *sindromul lui Brown Sequart*.

*Mecanismul central*_ al dereglărilor de sensibilitate este determinat de afectarea structurilor corespunzătoare ale talamusului și al scoarței cerebrale.

Afecțiunea *talamusului* se manifestă prin abolirea sau diminuarea tuturor tipurilor de sensibilitate (hemianestezie). În urma pierderii sensibilității proprioceptive survine *ataxia senzitivă contralaterală*. Sunt tipice și *durerile talamice* desemnate în jumătatea corpului opusă locului afecțiunii.

Afecțiunile *scoarței cerebrale* provoacă diminuarea sau abolirea tuturor tipurilor de sensibilitate în partea contralaterală a corpului. *Sindromul senzitiv cortical* (parietal) este caracterizat prin tulburări care interesează îndeosebi “sensibilitatea sintetică și discriminatorie” de partea contralaterală, bolnavii fiind incapabili de a recunoaște prin tact obiectele (*astenognozie*) sau a discrimina două excitații simultane în puncte situate simetric în ambele jumătăți ale corpului.

Lezarea *circumvoluțiunii postcentrale a cortexului cerebral* la maimuțe provoacă tulburări senzitive pe partea contralaterală a corpului. La om afecțiunea izolată a circumvoluției postcentrale se înregistrează foarte rar. De exemplu, chirurgii uneori înlătură o parte din această circumvoluție pentru a trata epilepsia de origine corticală. În acest caz se pierde sesizarea poziției membrelor în spațiu, capacitatea de a determina prin pipăit forma obiectelor, dimensiunile și masa lor, caracterul suprafeței (netedă sau nu, etc.), se pierde sensibilitatea discriminativă.

Lezarea lobului parietal al encefalului, care exercită funcțiile integrative de ordin suprem a sensibilității și asigură perceperea conștientă a lumii înconjurătoare și capacitatea de a se orienta în mediu, conduce la dezvoltarea unui complex de tulburări numit *amorfofinteză*. La om (dreptaci) amorfofinteză apare după extirparea cortexului emisferei drepte a encefalului. În acest caz se pierde închipuirea despre amplasarea spațială a părților corpului de pe jumătatea opusă. Omul nu e în stare să îmbrace hainele sau să le aranjeze în partea stângă, nu poate bărbieri jumătatea stângă a feței sau să-și pieptene coafura în partea stângă. Mai mult ca atât, el poate să nege prezența jumătății stângi a corpului și să nu observe unele procese în această regiune, de exemplu,

hemiplegia însoțitoare, păstrând totodată capacitatea de a cunoaște părțile corpului și de a le numi.

În cazul afectării lobului parietal din partea stânga (adică în emisfera dominantă), la amorfofinteză se adaugă *agnozia* – incapacitatea de a recunoaște părțile corpului, obiectele, imaginile lor și amplasarea spațială.

Tipurile de dereglări de sensibilitate.

Modificarea *pragului de recepție* conduce la diferite dereglări de sensibilitate:

-*hiperestezia* - reprezintă amplificarea sensibilității și se întâlnește doar în cauzalgie sau în unele sindroame talamice, în care toate modalitățile senzitive se integrează în mod exagerat în durere;

-*hipoestezia* – reprezintă scăderea sensibilității cutanate la stimuli specifici (presiunea, atingerea ușoară, căldura sau frigul);

-*anestezia* – absența totală a sensibilității cutanate la aceiași stimuli și în plus la înțepătură;

-*hipoalgezia*- pierderea percepției dureroase;

-*hiperalgezia* – reprezintă un răspuns exagerat la un stimul dureros;

-*alodinia* -descrie situația în care un stimul ordinar nedureros este perceput ca cel dureros, chiar atroce.

-*hiperpatia* – reprezintă micșorarea pragului de recepție;

-*dizestezia* -perceperea excitațiilor de căldură printr-o senzație de rece și invers;

-*poliestezia*- o singură senzație algică înglobează multiple senzații – excitații;

-*parestesia* – senzații anormale, percepute sub forma de amorțeli, înțepături, furnicături etc.;

-*algia talamică* – o durere cu un caracter special, spontană, însoțită de hiperpatie, ce se intensifică la orice excitație în jumătatea corpului opusă leziunii;

-*algia fantomă* – durere în membrele amputate, ce survin în legătură cu excitarea talamusului optic;

-*cauzalgia*- dureri difuze vegetative fără a le cunoaște cauza;

-*ahilognozia* – imposibilitatea de a recunoaște caracteristicile materialului din care este constituit obiectul.

-*amorfognozia* – incapacitatea de a recunoaște mărimea, forma și caracteristicile spațiale ale obiectului.

-*afazia tactilă*– incapacitatea de recunoaștere a obiectelor prin incapacitatea denumirii lor.

-*astereognozie congenitală* (“mână virgină”)- reprezintă astereognozie prin inexperiență, ca rezultat al unui defect perinatal al emisferei.

Tulburările sensibilității profunde provenind din fuserile musculare, tendoane și articulații necesită o explicație specială. În mod normal, aceste aferente vehiculează sensibilitatea proprioceptivă (sensul de poziție) și conștiința, în orice clipă, a stării de contracție musculară. Denervarea unui număr semnificativ din aceste structuri stă la originea tulburărilor de echilibru și a dificultății efectuării mișcărilor fine ca și instabilitatea mersului, ansamblul acestor simptome constituind *ataxia senzitivă*.

În cazurile cele mai severe de dezaferentare atingând sensibilitatea profundă, pacientul nu poate să meargă, nu poate rămîne în ortostațiune fără ajutor și nici să se așeze fără sprigin.

Sensibilitatea vibratorie se crede a fi condusă prin cordoanele posterioare.

În unele condiții, datorită acțiunii specifice nocive a vibrațiilor, pragul pentru stimulii vibratorii devine foarte scăzut, iar tulburarea se încadrează în *boala de vibrație*, ce reprezintă una din numeroasele forme ale fenomenului Raynaud, denumită și boala “degetelor albe”.

Sub influența îndelungată a vibrațiilor se produce o supraexcitație a centrilor nervoși (medulari și supramedulari), urmată de alterări funcționale vasculare, nervoase, organice. Manifestările clinice constau în paloarea zonelor interesate (cel mai frecvent degetele membrelor, urechile, nasul) însoțită de paretezii și dureri, mialgii, nevralgii, s.a.). Se constată, deasemenea, exagerarea sensibilității dureroase și termice, precum și a celei tactile. Uneori sunt prezente și tulburări trofice în segmentele afectate, leziuni osteoarticulare și ale tendoanelor.

Tulburările *sensibilității termice* constau în diminuare până la abolirea acestei sensibilități.

Sensibilitatea tactilă poate fi exagerată (hiperestezie) sau diminuată (hipoestezie) și se constată în cele mai diverse afecțiuni: *sindroamele senzitive*

radiculare, caracterizate prin leziuni ale rădăcinii posterioare, *sindromul de cordon posterior (tabes)* caracterizat prin pierderea sensibilității epicritice a părții lezate și a sensibilității profunde (mioartrokinetice și vibratoare), *sindromul de hemisecțiune medulară*, care desemnează tulburări discrete ale sensibilității tactile de partea opusă leziunii, *sindromul de secțiune completă medulară* ce determină o anestezie globală, inclusiv tactilă, *sindroamele senzitive ale trunchiului cerebral*, în special cele cu leziuni bulbare mediane și pedunculare, care se caracterizează prin tulburări de sensibilitate cu disociere de tip tabetic.

Pierderea sensibilității proprioceptive duce la ataxie senzitivă.

Compresia unui nerv periferic sau, în particular, a unei rădăcini dorsale, poate provoca paretezii și durere în teritoriul de distribuție a fibrelor senzitive. Durerea cu caracter de arsură poate proveni din leziuni ale tractului spinotalamic din măduva spinării și trunchiul cerebral, iar durerea asemănătoare, și chiar mai persistentă, cu disestezie, sau modificarea neplăcută a senzației tactile la stimulare, provine din leziuni talamice. Durerea din leziunile corticale este de obicei episodică și prezintă un simptom al epilepsiei focale senzitive.

29.3. Dereglările funcției motorii ale sistemului nervos central

Mișcarea voluntară constituie produsul final al activității generate la nivelul structurilor de elaborare și control ale SNC ca urmare a informațiilor parvenite din mediu. Cu alte cuvinte, sistemul motor cortical traduce senzația, gândirea și emoția în mișcare.

Există un adevărat „sistem motor” segmentar și suprasedgmentar, organizat în mai multe etaje: etajul medular, etajul trunchiului cerebral și etajul cortical. Acest sistem implică un ax longitudinal cerebro-spinal ce se întinde de la nivelul cortexului până la motoneuronul medular (*fasciculul piramidal*), care este influențat de către circuitele colaterale (formația reticulară, nucleii extrapiramidali, cerebel și fasciculele care conectează aceste structuri).

Axul cerebro-spinal se caracterizează prin sistemul său de conducere periferică senzitivo-motorie, atașat structurilor receptoare (kinestezice) pe de o parte și efectoare (musculare) pe de alta.

Sistemul motor segmentar efectuează reflexe spinale, care prezintă următoarele caracteristici esențiale: caracter involuntar, necondiționat, sunt rapide și utilizează arcuri reflexe preformate, servind scopuri de protejare a organismului prin îndepărtarea de sursa de disconfort.

Centrii motori. Neuronii coarnelor anterioare dețin rolul *centrilor motori medulari*, la nivelul cărora se produce integrarea căilor motorii piramidale și extrapiramidale. Morfologic și funcțional acești neuroni se divizează în trei tipuri: *alfa, gamma și celule Renschaw*.

Motoneuronii- α , amplasați în coarnele anterioare ale măduvei spinării, care suscită direct contracțiile mușchilor, transmitând impulsuri la periferie prin calea spino-musculară, sunt excitați de impulsurile aferente vehiculate prin fibrele neuronilor senzitivi.

Funcția motoneuronilor este reglată și de numeroase impulsuri ce vin prin căile conductoare ale măduvei spinării de la diferite segmente ale trunchiului cerebral, cerebel, ganglionii bazali și cortexul cerebral cu funcție de control motor suprem.

Aceste mecanisme reglatorii exercită funcții inhibitorii asupra motoneuronilor- α din măduva spinării prin controlul gradului de excitabilitate și a numărului de neuroni excitați, prin includerea sistemului fusului motor cu influențe piramidale și extrapiramidale, reglat de către celulele *gamma*, cât și prin mecanisme segmentare prin intermediul celulelor Renshaw, care local înfăptuiesc acțiuni inhibitoare asupra motoneuronilor, fiind activate de impulsurile, care vin direct de la neuronii motori din coarnele anterioare prin intermediul mecanismului legăturii inverse (*feed-back*).

Aferențele prin coarnele posterioare aduc impulsurile nervoase spre măduva spinării și excită motoneuronii- α , care la rândul lor pot condiționa contracția tonică a fibrelor musculare extrafuzale. Pentru evitarea supraextinderii fibrelor musculare condiționate de impulsurile ce vin de la neuronii motori α , receptorul Golgi din tendoanele mușchilor excitându-se transmite impulsuri de inhibiție spre motoneuronii- α .

Astfel, *măduva spinării* îndeplinește rol de centru reflex și de integrare a aferențelor somato-vegetative la nivelul căreia se includ majoritatea *arcurilor reflexe*, care constituie substratul material al desfășurării actului reflex. Ea este sediul căii finale a sistemelor piramidale și extrapiramidale conectate la rețeaua motorie periferică a neuronilor alfa și gamma. Prin intermediul cuplului neuronal *alfa-gamma* este asigurată adaptarea continuă a tonusului bazal, postural și de expresie, ce permite declanșarea, menținerea și finalizarea actelor motorii reflexe.

Paralel cu motoneuronii medulari coexistă și *neuroni intercalari*, de asociație. Datorită modalităților de terminare a neuronilor senzitivi și a existenței în măduvă a neuronilor intercalari, reacțiile motorii medulare capătă anumite particularități:

a) impulsurile senzitive se pot propaga la mai multe metamere datorită ramificării în măduvă a axonilor protoneuronului, sau a neuronilor intercalari, ceea ce explică fenomenul de *divergență*. Tot în măduva spinării se descrie fenomenul de *convergență* (pe unul și același motoneuron din coarnele anterioare fac sinapsa prelungirile mai multor neuroni);

b) uneori reacția de răspuns este de durată mai lungă decât timpul aplicării stimulului, ce se datorează fenomenului de *postdescărcare* indus de către circuitele reverberante, în care informația circulă și recirculă în sistem de lanț încis.

Dintre reacțiile de răspuns motorii medulare fac parte reflexele *miostatice* și de *flexiune*. Reflexele miostatice numite și proprioceptive, sunt declanșate de întinderea musculară. Receptorii care inițiază reflexele miostatice sunt fusurile neuromusculare și corpusculii tendinoși Golgi.

Reflexele de *flexiune* (exteroceptive) sau nociceptive sunt declanșate de stimulii dureroși aplicați pe piele, țesutul subcutanat și mușchi. Spre deosebire de reflexele miostatice, cele de flexiune sunt multisinaptice.

Sistemul trunchiului cerebral constituie un centru prespinal de integrare al multiplelor semnale ce vin de la centrii superiori spre măduvă și substanța reticulară. Aici converg aferențele și eferențele parvenite de la măduvă, cortex, ganglionii bazali și cerebel. Acest sistem este sediul multiplelor reflexe: de deglutiție, masticator, de sugere, de clipire, cornean, oculo-cefalogir, pupilar, auditiv, postural, de redresare și statokinetic. Prin conexiunile sale cu formația reticulară, trunchiul cerebral intervine în reactivitatea tonică posturală prin componentele sale activatoare și inhibitoare legate, în același timp, de starea de „veghe sau somn”.

Cerebelul este interconectat cu toate etajele, funcționând ca un element coordonator sumator. Participă la diverse activități motorii: de postură și echilibru, activitate tonică și de coordonare a mișcărilor. Cerebelul deține următoarele funcții motorii:

- de „amortizare” (excită sau deprimă activitatea motorie a cortexului, adaptând astfel puterea, durata și amplitudinea mișcărilor musculare în funcție de actul care urmează să fie realizat);

- de *previziune* (se explică prin facultatea de a prevedea poziția diferitelor părți ale corpului în fiecare moment al mișcării);

- de *echilibrare* (constă în menținerea poziției verticale a corpului împotriva forței de gravitație).

Spre deosebire de cortexul motor, care trimite mesaje directe la măduvă prin căi specializate ale sistemelor piramidal și extrapiramidal, o particularitate specifică a intervenirii cerebelului în actul motor constă în formarea multiplelor conexiuni cu structurile intermediare, pe care le modulează (formația reticulară, cortexul cerebral etc).

Cortexul motor „prezidează” întreg sistemul motor, fiind sediul mișcărilor voluntare precise și fine (motricitatea ideokinetică), cât și a celor semivoluntare sau automate (reflexe și posturale - motricitatea holocinetică). El își extinde teritoriul său de acțiune prin intermediul următoarelor tipuri de arii:

- *aria motricității voluntare* situate la nivelul lobului frontal ascendent și lobului paracentral; constituie principala reprezentare motorie corticală și se consideră practic ca originea principală a fasciculusului piramidal. La nivelul ei se proiectează predominant partea opusă a corpului și membrilor, cu excepția extremității cefalice;

- *ariile motricității semivoluntare sau automate* (holocinetică) :

a) *secundară* – deține conexiuni cu nucleii bazali și formația reticulară mezencefalică, asigurând gestul voluntar precis;

b) *suplimentară* – intervine în motricitatea holocinetică legată de mișcărilor asociate ale mușchilor trunchiului, ai membrilor. Prin intermediul mecanismelor independente de cortexul motor primar, contribuie și la activitatea motorie contralaterală;

c) *inhibitorie* - este antrenată în conexiunile cu nucleii bazali și ai formației reticulare talamice în întreținerea inhibiției motorii, care are drept scop moderarea mișcărilor;

d) *oculomotorie* - este responsabilă de mișcările conjugate ale capului și ochilor.

- *ariile de coordonare cortico-cerebeloase* reprezintă originea fasciculelor frontal și temporo-pontic, implicate în coordonarea dinamică a activității motorii;

e) *ariile psihomotorii* sunt situate în regiunea prefrontală și includ principalii centri ai elaborării mișcării, constituind totodată mediul fenomenelor de „praxie”, legate de elaborarea unor anumite activități motorii ca „ vorbirea” și „scrierea”.

Căile motorii de conducere al analizatorului motor.

Tractul piramidal (fasciculusul descendent cortico-spinal) își are originea în scoartă și se termină în măduvă, învecinându-se cu *tractul cortico-bulbar*, care stabilește interrelația cortexului motor cu motoneuronii nervilor cranieni.

Tractul piramidal în totalitate este o cale neomogenă, ce formează un sistem de conducere rapidă atât a mesajelor voluntare (ideokinetic), cât și a celor automate (holokinetic). Majoritatea fibrelor piramidale sunt conectate la motoneuronii medulari (*alfa* și *gamma*) prin intermediul unor neuroni intercalari, influențând, de regulă, musculatura proximală a membrilor.

Fibrele tractului piramidal de la nivelul capsulei interne trec succesiv prin pedunculul cerebral ipsilateral, ajung la nivelul bulbului, unde produc *decușajul piramidal* și trec, în marea sa majoritate, de cealaltă parte a măduvei formând *tractul cortico-spinal lateral*. Un număr neînsemnat de fibre piramidale, rămânând ipsilaterale, coboară anterior prin măduvă, formând *tractul corticospinal anterior sau piramidal direct*. Doar o mică parte din fibrele piramidale se termină direct pe motoneuronii spinali, cele mai multe terminându-se la distanță de coarnele anterioare și necesitând interpoziția cel puțin a unui

neuron intercalat între tractul cortico-spinal și motoneuronii efectori *alfa* și *gamma*, ce permite transformarea radicală a mesajelor trimise de centrii motori.

Prin calea *cortico-spinală* neuronul motor central (cortical) transmite mesaje neuronului motor periferic (medular), presupunându-se că, la rândul său, neuronul motor central primește informații de la alți centri corticali și subcorticali.

Calea extrapiramidală reprezintă o cale motorie secundară, care asigură, reglează și deține controlul asupra tonusului postural bazal, atitudinile automate, mișcărilor semivoluntare, mișcărilor automate și asociate cu mersul, vorbirea, scrisul etc. Acest sistem se implică și în inhibiția mișcărilor involuntare.

La sistemul extrapiramidal aparțin mai multe formațiuni ale encefalului, începând cu diferite regiuni ale scoarței cerebrale, care participă la organizarea mișcărilor, dar fibrele motorii ale cărora nu intră în componența căilor piramidale.

Fibrele descendente provenite din ariile corticale respective formează un ansamblu de căi, ce descind spre măduvă nu direct, ci făcând o serie de relee la diferite niveluri: subcortical, în corpii striati – principalul sediu de releu al sistemului motor extrapiramidal.

Corpii striati (ganglionii bazali) constituie „cheia” sistemului extrapiramidal și sunt reprezentați de *nn. caudat putamen, globul palidus și claustrum*. Dintre conexiunile cele mai importante ale ganglionilor bazali un rol important îl dețin cele *strio-corticale*, ce se fac fie prin intermediul talamusului, fie pe căi directe ce unesc ariile corticale cu corpii striati și centrii subtalamic *fasciculul parapiramidal sau cortico-strio-palido-cortical*.

Există și un releu diencefalo-mezencefalic al sistemului extrapiramidal, format din *corpul Liys*, care primește aferențe de la scoarță și corpul striat și trimite eferențe la nucleul roșu, *locus niger* și măduvă.

Releul protuberențial al sistemului extrapiramidal este format din *nn. Bechterew și Deiters*, de la care pleacă fasciculul vestibulo-spinal direct, iar releul bulbar este constituit din oliva bulbară, de la care pleacă fasciculul olivo-spinal.

Dintre tracturile descendente medulare cele mai importante sunt:

-*tractul rubro-spinal* excitarea căruia produce facilitarea motoneuronilor *alfa* și *gamma* ai musculaturii flexoare, în special din porțiunea distală a membrilor, concomitent cu inhibarea extensorilor sau a mușchilor antigravitaționali;

- *tractul vestibulo-spinal* este format din axonii neuronilor nucleilor vestibulari de la nivelul trunchiului cerebral, care coboară spre măduvă;

- *tractul reticulo-spinal* are originea în nucleii reticulari din punte, de unde coboară ipsilateral în porțiunea ventrală a măduvei spinării, excitând musculatura extensoare.

Realizând un efect integru și dinamic, sistemele piramidale și extrapiramidale funcționează într-o strânsă legătură unul cu altul, fiind ambele influențate de către formațiunea reticulară. Astfel, actul motor poate fi privit ca o funcție complexă integră.

Dereglările funcției motorii.

Dereglările motilității, de regulă, sunt datorate unor iritații sau leziuni ale structurilor implicate în actul motor, realizând clinic sindroame *hipokinetice, hiperkinetice și diskinetice*.

Leziunile corticale foarte strict limitate pot rezulta o disociație a mișcărilor voluntare și celor automate - mișcărilor voluntare sunt abolite, în timp

ce cele automate și reflexe se păstrează. E posibilă și situația inversă, caracterizată prin pierderea mișcărilor automate și păstrarea celor voluntare și reflexe. În sfârșit, se descriu situații, în care mișcărilor voluntare și automate sunt păstrate, fiind abolite doar cele reflexe (*ataxii, tabes etc*).

Dereglările funcției locomotorii întâlnite în practică sunt de ordin cantitativ și calitativ.

Dereglările motorii cantitative includ insuficiența piramidală, pareza și paralizia (plegia).

În cazul *insuficienței piramidale* subiectul prezintă acuze motorii, deși obiectiv se atestă implicarea sistemului neuromotor.

Pareza este o diminuare a funcțiilor motorii.

Paralizia (plegia) este o imobilizare sau pierdere totală a funcției motorii în segmentul corpului afectat. Paralizia unui singur membru poartă denumirea de *monoplegie*, în jumătate de corp – *hemiplegie*, paralizia în extremitățile inferioare – *paraplegie*, în extremitățile superioare - *diplegie*, iar implicarea tuturor membrilor - *tetraplegie*.

Dereglările calitative ale funcției motorii sunt reprezentate prin *paralizia spastică* (centrală) și cea *flască* (periferică).

Paralizia spastică se instalează la afectarea motoneuronilor centrali corticali frontali, a căilor cortico-spinale sau cortico-nucleare în cazul paraliziiilor de nervi cranieni. Ea include o creștere a tonusului muscular (*hipertonus muscular*), amplificarea reflexelor osteotendinoase (*hiperreflexie*), un șir de *reflexe patologice* și alte manifestări.

Paralizia flască se datorează afectării motoneuronilor- α din coarnele anterioare ale măduvei spinării sau căilor spino-musculare și constă din scăderea tonusului muscular (*hipotonie musculară*), diminuarea reflexelor (*hiporeflexie*), *fasciculații și fibrilații* musculare, cât și din fenomene electrofiziologice – *reacția de degenerescență*. În normă anod-contrația mușchilor este mai mare decât catod-contrația, pe când în reacția de degenerescență nervoasă ele se egalează sau chiar se inversează.

Sindroame hipokinetice sau akinetice

Hipokinezia poate rezulta din leziunea neuronilor motori medulari (periferici) sau a celor corticali (centrali), realizând clinic respectiv sindromul de neuron motor periferic și sindromul de neuron motor central.

1. *Sindromul de neuron motor periferic* se caracterizează prin:

- tulburări ale motilității active în grade diferite (de la pareze la paralizii), interesând rădăcina, nervul, plexul sau segmentul medular (în cazul nervilor cranieni - segmentul trunchiului nervos respectiv);
- dispariția motilității automate (involuntare) și a celei reflexe;
- hipotonie musculară (în grade diferite și în funcție de nivelul leziunii);
- atrofie musculară urmată ulterior de scleroză, ce poate fixa membrele într-o poziție anormală („contractură) retracție musculară”);
- apariția contracțiilor spontane, involuntare ale unor fibre musculare (fibrilații) sau ale unor grupe de fibre musculare (fasciculații).

2. *Sindromul de neuron motor central* prezintă patologia neuronilor tractului cortico-bulbar și cortico-spinal. Factorii etiologici sunt variați: ischemia cerebrală, bolile demielinizante diseminate de tipul sclerozei multiple, leziunile medulare compresive sau traumatice, deficiențele de cianocobalamină, tumorile și traumatismele cranio-cerebrale etc. În aceste cazuri se produce distrugerea neuronilor corticali sau a unor porțiuni ale tractului piramidal, blocând transmiterea impulsurilor de la nivelul cortexului motor spre neuronul motor periferic.

Sindromul de neuron motor central se caracterizează prin două grupe de efecte.

1. Efecte datorate absenței funcției normale a sistemului piramidal:

-tulburarea motilității active, manifestată prin *pareză* sau *paralizie*, cu diminuarea sau abolirea mișcărilor voluntare, interesând frecvent jumătatea contralaterală a corpului (*hemipareză* sau *hemiplegie*), membrele inferioare (*parapareză* sau *paraplegie*). Tulburările motilității în acest caz sunt mai extinse, mai exprimate distal, interesează mai puțin musculatura axială (gât, torace, abdomen), se răsfrâng doar asupra mișcărilor voluntare.

- pierderea reflexelor cutanate;

2. Efecte determinate de activarea unor activități în mod normal inhibitate de către sistemul piramidal:

- hiperreflectivitate osteotendinoasă;
- hipertonie musculară (spasticitate piramidală);
- postură anormală a bolnavului;
- mișcări involuntare, manifestări ale reflexelor posturale;

prezența semnului *Babinski*;
clonusul piciorului și al rotilei.

Sindroame hiperkinetice

Hiperkinezia este starea determinată de abolirea funcției normale a structurilor extrapiramidale și caracterizată prin creșterea tonusului muscular, reflexe posturale exagerate și prin semne de eliberare a unor activități, în mod normal inhibitate de structurile extrapiramidale - mișcări involuntare care apar în repaus, sau în timpul activității musculare și dispar obișnuit în somn.

Hiperkineziile se manifestă clinic prin convulsii, tremurături, fasciculații, mișcări coreice, atetotice, hemibalice, mioclonice, miokinetice, ticuri etc.

Convulsiile reprezintă mișcări involuntare, contracții musculare bruște (paroxistice), neregulate și variabile, care determină deplasări ale diferitor segmente ale corpului. Ele sunt determinate de excitații intense și bruște a neuronilor cortexului motor transmise prin tractul piramidal.

Convulsiile se grupează în:

- tonice - constau în contracții violente, persistente, ce conferă imobilitate și rigiditate segmentului de corp interesat sau chiar întregului corp (se întâlnesc în tetanos, intoxicație stricnică, și în prima fază a crizei epileptice);

- clonice – reprezintă mișcări scurte, ritmice, bruște ale unor grupe musculare sau ale întregii musculatură a corpului, separate prin scurte intervale de relaxare musculară (se întâlnesc în eclampsie, uremie, hipoglicemie, encefalite, în faza a doua a crizei epileptice etc).

Convulsiile reprezintă sindromul de bază al epilepsiei. În faza tonică a accesului epileptic picioarele bolnavului sunt puternic extinse, iar mâinile în flexie. Rigiditatea parțial amintește pe cea în cazul decerebrării. Apoi urmează faza clonică, care se manifestă prin contracții involuntare, întrerupte ale mușchilor membrelor, alternate de relaxare.

La baza accesului epileptic stă sincronizarea excesivă a descărcărilor în neuronii cortexului. Electroencefalograma înregistrată în timpul accesului convulsiv, e alcătuită din descărcări rapide cu o mare amplitudine, ce se succed ritmic una după alta și se răspândesc pe larg prin cortex. O astfel de sincronizare patologică antrenează în această activitate amplificată o mulțime

de neuroni, din care cauză aceștia încetează de a îndeplini funcțiile diferențiate, specifice lor.

Cauza dezvoltării accesului convulsiv poate fi tumoarea sau cicatricea, localizate în zona motorie sau senzorială a cortexului. În unele cazuri la sincronizarea descărcărilor patologice poate participa și talamusul. Se știe că nucleii nespecifici ai talamusului în normă sincronizează descărcările celulelor cortexului cerebral, ce și condiționează ritmul specific al electroencefalogramelor. Probabil, activitatea sporită a acestor nuclee, legată de apariția în ei a generatorilor de excitație patologic amplificată, poate fi însoțită de descărcări convulsive în cortex.

Tremurăturile - reprezintă mișcări involuntare rapide, stereotipe, sub forma unor oscilații ritmice, de mică amplitudine, ce determină deplasări ușoare ale segmentelor corpului (de obicei ale extremităților) de o parte și de alta a poziției de repaus.

Ele se divizează în:

- statice, care apar în repaus, kinetice, care apar în timpul mișcărilor voluntare și stato-kinetice);

- fiziologice (apar în stări emoționale, la frig, după eforturi intense, în senilitate etc);

- patologice (apar ca simptom important în cadrul unor afecțiuni neurologice, endocrine, infecțioase sau al unor intoxicații). Din această grupă un rol important îi revine *sindromului Parkinsonian*.

Sindromul Parkinson reprezintă cel mai comun sindrom extrapiramidal, și se datorează lezării ganglionilor bazali, parvenite ca consecință a celor mai diverse cauze (infecții, dereglări vasculare, intoxicații, traume, tumori, perturbări degenerative etc). Manifestările principale ale acestui sindrom sunt determinate de modificările concentrației mediatorilor chimici (acetilcolină și dopamina).

29.4. Dereglările recepției nocigene și funcției sistemului nociceptiv-antinociceptiv

29.4.1. Durerea

Noțiunea de durere cuprinde atât senzația specifică subiectivă de durere cât și reacția organismului, care include aspectul emoțional, reacțiile vegetative,

modificările funcțiilor organelor interne, reflexele locomotorii necondiționate și eforturi voluntare, îndreptate la înlăturarea factorului algeziec.

Astfel, durerea poate fi definită ca o senzație neplăcută, provocată de procese care alterează sau care sunt capabile să altereze structurile organismului percepută ca având originea într-o anumită regiune a corpului.

Durerea este o formă particulară a sensibilității, determinată de factorii agresivi, numiți *algogeni* sau dolorigeni. Ea reprezintă un fenomen psihofiziologic complex, care se conturează în cadrul dezvoltării ontogenetice, la început sub forma durerii elementare, fizice, apoi sub forma complexă, afectiv-emoțională a durerii psihice.

Durerea reprezintă un mecanism de protecție al organismului, jucând rol de semnal de alarmă, inițiind reacții de evitare a agresiunii cauzale sau impunând imobilitatea segmentului lezat, pentru a favoriza vindecarea. Durerea induce mobilizarea organismului la lupta împotriva agentului patogen: activarea fagocitozei și a proliferării tisulare, diminuarea funcției organului afectat sau a organismului în general.

În unele cazuri, însă, sensibilitatea dureroasă generează un șir de manifestări, care în funcție de intensitatea și durata excitantului nociceptiv, poate periclita starea de sănătate. Aceasta este determinată de suprasolicitarea neuro-endocrino-metabolică, care poate ajunge până la epuizare, tulburări umorale și leziuni tisulare.

Durerea se caracterizează nu numai prin senzații subiective, dar și prin modificarea funcțiilor diferitor organe și sisteme: intensificarea respirației, creșterea tensiunii arteriale, tahicardie, hiperglicemie etc. Aceasta se explică prin lansarea reflexă în sânge a adrenalinei și activizarea formației reticulare, sistemului hipotalamo-hipofizaro-suprarenal, cu alte cuvinte, se constată toți componenții endocrini ai stresului, astfel încât o excitare algeziecă excesivă poate provoca chiar și șoc.

Prin caracterul neadekvat sau exagerat, durerea se poate transforma în suferință, adică „boală în boală”. Astfel, în prima instanță durerea reprezintă un apel imperativ pentru protecție, în cea de-a doua – reflectă suferință.

Există mai multe criterii de clasificare a durerii.

Conform semnificației biologice, durerea se împarte în fiziologică și patologică.

Durerea fiziologică reprezintă senzație trecătoare ca răspuns la acțiunea asupra structurilor organismului a factorilor lezânți de o intensitate suficientă pentru a pune în pericol integritatea tisulară. Durerea fiziologică inițiată din structurile somatice este mediată de sistemul nervos nociceptiv.

Durerea patologică este provocată de leziuni directe ale sistemului nervos central și nemijlocit inițiată din sistemul nervos nociceptiv. Ea se caracterizează prin următoarele trăsături:

- a) apare în lipsa oricărui stimul aparent – durere spontană;
- b) răspunsul la stimulii supraliminari este exagerat: hiperpatie-hiperalgezie;
- c) pragul de declanșare a durerii este scăzut: alodonie;
- d) durerea se răspândește de la sediul inflamației (leziunii) la zone adiacente: durere raportată;
- e) există o interacțiune patologică între sistemele simpatic și somatosenzitiv: distrofie simpatică, durere menținută prin intermediul sistemului nervos vegetativ.

Durerea patologică este generată de același sistem nociceptiv, dar în condiții de patologie, ceea ce-i conferă noi particularități, determinate de dezintegrarea proceselor care realizează durerea fiziologică, transformând-o într-un proces patologic.

Durerea patologică determină apariția dereglărilor morfo-funcționale în organe, distrofii tisulare, dereglări ale reacțiilor vegetative, ale sistemelor endocrin, imun, precum și a sferei psihoemoționale și a comportamentului.

Durerea patologică se împarte în periferică și centrală. Durerea patologică de origine *periferică* survine la excitarea cronică a nocireceptorilor, la alterarea fibrelor nociceptive, a rădăcinilor posterioare și a ganglionilor spinali. Structurile enumerate devin focare de stimulare nociceptivă intensivă. Durerea patologică de origine *centrală* este determinată de hiperactivarea neuronilor algogeni spinali și supraspinali. În acest caz se formează constelații de neuroni, ce joacă rol de “generatori ai excităcii patologice”, care și generează durerea.

Conform caraterului diferit de percepție și transmitere a stimulilor algogeni durerea a fost clasificată în două tipuri majore: *rapidă și lentă*.

Durerea rapidă sau primară (ca prototip servește senzația de înțepătură) este bine localizată, imediat resimțită și nu depășește durata aplicării stimulului,

produce un reflex de flexiune cu semnificație de apărare. Ea nu este recepționată în majoritatea țesuturilor profunde ale corpului. Această durere se numește *epicritică* și este generată de impulsurile aferente talamo-corticale, care excită neuronii zonei somatosenzoriale ale scoarței cerebrale.

Durerea lentă sau continuă se asociază de obicei cu distrucția tisulară, ea poate deveni atroce și conduce la suferință prelungită, insuportabilă. Această durere numită și *protopatică* survine atât la nivelul pielii, cât și în orice țesut sau organ profund ca rezultat al activării neuronilor talamusului anterior și al structurilor hipotalamice.

Nu toate structurile anatomice pot fi focare de senzație nociceptivă: organele cavității abdominale nu sunt sensibile la acțiunile chirurgicale obișnuite, sunt dureroase numai mezenterul și peritoneul parietal. Toate visceralele cu țesut muscular neted reacționează dureros la extensiune sau spasm. Sunt foarte sensibile la durere arterele, în special vasele encefalului: constricția lor sau dilatarea bruscă provoacă o durere acută. Țesutul pulmonar și pleura viscerală nu sunt sensibile la excitarea dureroasă, pe când pleura parietală este allogenă. Foarte sensibil la excitații nocigene e și pericardul.

Conform criteriului etiopatogenetic sunt descrise numeroase forme ale durerii:

- *durerea prin hipoxie-anoxie* (oprirea circulației într-un anumit teritoriu, vasoconstricție, tromboză, embolie, compresiune etc.) este rezultatul excitării receptorilor algogeni din regiunea ischemică de către metaboliții ce nu pot fi oxidați sau eliminați;
- *durerea prin contracția exagerată a musculaturii netede* (colici biliare, renale, intestinale, spasme musculare etc);
- *durerea prin inflamație tisulară* – se datorează mediatorilor algogeni generați în focarul inflamator (bradikinina, ionii de caliu, acidoză metabolică etc.);
- *durerea provocată de substanțe chimice toxice* exogene (ulei de muștar, formaldehidă ,etc.);
- *durerea neuropatică* - survine în cazul leziunii căilor senzitive centrale sau periferice. Un subtip al durerii neuropatice cronice (variante periferică) sunt *cauzalgiile*, care se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante și spontane de tip arsură (kausis –arsură), care apar în urma leziunilor nervilor

periferici, sunt asociate cu modificări vazomotorii, secretorii și trofice și agravate de stimuli emoționali,

Durerea este o modalitate specifică de senzație care are propriul său sistem de aferențe, eferențe, integrare. Din acest aspect se disting următoarele tipuri de durere: *viscerală, somatică, raportată*.

Durerea viscerală cu originea în organele abdominale tapiate de peritoneul visceral este slab localizată, difuză, are prag înalt și pacientul se adaptează greu la ea. În durerea viscerală există răspuns vegetativ: transpirație, tachicardie sau bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, hiperalgezie cutanată, hiperestezie, contracție musculară.

Durerea somatică este mediată de aferențe somatice și neuronii spinali segmentari. Este o durere mai violentă decât cea viscerală și bine localizată în jurul locului de stimulare. Ea se împarte în durere cutanată și profundă.

Durerea raportată este durerea și fenomenele asociate ei (redori musculare și disfuncții vegetative) resimțite pe un teritoriu superficial necorespunzător, deci heterotopic în raport cu sediul leziunii algogene. Fenomenul reprezintă în fond o modalitate de metastabilitate a durerii. Localizarea durerii raportate este relativ constantă și previzibilă pentru una și aceeași leziune algogenă, ceea ce presupune existența a acelorași căi anatomice mediatore. Exemple de durere raportată sunt multiple: durerea din angina pectorală și infarctul miocardic uzual resimțită în zona scapulară și în membrul brahial stâng.

Explicația cea mai plauzibilă a durerii raportate este convergența aferențelor profunde și viscerale cu cele somatice la celulele din cornul posterior, astfel încât aferențele din ambele surse sunt capabile să stimuleze activitatea acelorași neuroni spinotalamici.

Unele tipuri de durere raportată sunt determinate în mod secundar de contracția musculară scheletică din apropierea viscerelor, ce poartă o semnificație de “apărare musculară” a acestora.

29.4.2. Nocicepția

Durerea este concepută ca o funcție integrativă a organismului ce include așa componente ca conștiința, emoțiile, memoria, motivarea, senzația. În reglarea aferențelor nociceptive și a modulării eferente a senzațiilor

dureroase un rol deosebit îi revine organizării neuroendocrine, care include 4 niveluri:

nivelul I (integral) – este reprezentat de opiaceele endogene;

nivelul II (modulator) – este reprezentat de sistemele dopaminergic, noradrenergic, serotoninergic, histaminergic;

nivelul III (reglator) - este reprezentat de către liberine și statine

nivelul IV (efector) - reprezentat de tropine adenohipofizare.

Modelul multifactorial al componentelor durerii poate fi reprezentat astfel:

a) nocicepția – impulsția venită de la receptorii specifici;

b) durerea - reprezintă integrarea la nivelul măduvei spinale a semnalelor nociceptive;

c) suferința – este senzația neplăcută generată în SNC și modulată prin intermediul situațiilor emoționale ca depresie, stres, teamă etc.

d) comportament „dureros” – reprezintă un răspuns motor motivat al organismului, care este reglat de către toate componentele susnumite.

Sistemul nociceptiv.

Durerea este funcție integrală a sistemului anatomo-funcțional nociceptiv, constituit din receptori, căile aferente, centri, căile eferente și efectori.

Nociceptorii

Receptorii de durere, numiți *nociceptori*, reprezintă terminații nervoase libere ale fibrelor senzitive cu rol de mecanocireceptori, chemonociceptori, termonociceptori, care răspund calitativ doar la stimulii dureroși specifici. Ei sunt localizați în tegumente și în țesuturi profunde: mușchi, periost, peretele vascular, organe interne.

Nociceptorii codifică prezența, intensitatea, durata și localizarea stimulilor nocivi și semnalează informația de durere. În perceperea subiectivă a durerii are importanță pragul de durere, care reprezintă intensitatea minimă a stimulului ce poate provoca senzația dureroasă. Variațiile individuale ale pragului sensibilității dureroase sunt mari, reprezentând unul din criteriile de apreciere a comportamentului față de durere și este influențat de natura și de starea afectiv-emoțională a individului.

Căile aferente ale durerii superficiale (cutanate) includ fibrele A-delta mielinizante cu diametrul mediu de 1-4 micrometri și viteza de conducere de 3-20

m/secundă (conduc durerea imediată) și fibrele C nemielinizate cu diametrul 0,2-1 microni, viteza de conducere 0,2-2 mm pe secundă (conduc impulsurile care declanșează durerea tardivă).

Ambele categorii de fibre au același traiect anatomic periferic, sinapse și proiecții corticale, dar nu constituie un grup specific și omogen de fibre exclusiv algoconductoare, conducând și impulsuri ale sensibilității tactile și termice.

În fibrele aferente C și în terminațiile lor din cornul posterior au fost identificate câteva peptide și există date care arată că cel puțin o parte din acestea sunt implicate în funcția de neurotransmitere. Acestea sunt: substanța P, polipeptidul intestinal vasoactiv, somatostatina, un peptid de tip colecistokininic și angiotenzina. În afară de aceasta, în cornul posterior se găsește glutamat și aspartat, care au efecte excitatorii.

Căile aferente ale durerii profunde transmit impulsuri provenite de la nivelul structurilor somatice subcutane (mușchi, vase sanguine, tendoane, fascii, articulații și periost) și urmează același traseu ca și fibrele sensibilității dureroase superficiale. Distribuția lor a permis sistematizarea unor teritorii numite *scleratoame*, care au o localizare mai puțin constantă și precisă, deoarece au o distribuție nervoasă pluriradiculară, cu interferențe multiple.

Căile aferente viscerale deși urmează calea nervilor vegetativi, nu sunt considerate ca părți componente ale acestui sistem, deoarece au protoneuronul în ganglionii spinali, la fel ca și fibrele senzitive somatice. Fibrele sensibilității dureroase viscerale alături de fibrele vegetative efectoare străbat ganglionul simpatic vertebrolateral fără a face sinapsă și trec ulterior prin ramura comunicantă albă în nervul spinal, iar de aici în ganglionul spinal. Prelungirea centripetă a neuronului ganglionului spinal pătrunde în măduvă prin rădăcinile posterioare în cornul posterior.

Căile aferente de la nivelul structurilor cefalice sunt multiple, un rol important fiind deținut de componenta senzitivă a trigemenului. Prelungirile periferice ale acestor neuroni se grupează în trei ramuri: nervul oftalmic, nervul maxilar și ramura senzitivă a n. mandibular. Fibrele algoconductoare ajung la ganglionii rahidieni (unde se află pericarionul lor de origine, primul neuron al căii sensibilității), fie pe calea trunchiurilor nervoase senzitive ce pornesc de la nivelul tegumentelor și mediază durerea superficială, fie de-a lungul vaselor ce pornesc de la structurile profunde și mediază durerea profundă.

Sinapsa primului neuron se face în substanța gelatinoasă și cu aceasta se realizează și prima integrare cu mecanismele de modulare și inhibiție supra- și intraspinală (poarta spinală).

Al doilea neuron aferent este localizat în diencefal (nucleul ventral al talamusului și nucleul

Limitans), fibrele cărora formează *tractul spinotalamic* contralateral.

Al treilea neuron din nucleul ventro-caudal parvocelular talamic conduce impulsurile în sens cortical în aria din girusul postcentral, la nivelul căreia se realizează localizarea și determină sensibilitatea (*pragul*) durerii. Din partea rostrală a acelorași nucleu talamici pornesc fibre către cortexul frontal unde se realizează percepția durerii.

Structurile nervoase centrale de integrare a informațiilor nociceptive

Aceste structuri, numite și „*creier al durerii*” cuprind formația reticulară a trunchiului cerebral, eșalonul talamo-hipotalamic, rinencefalul, neocortexul prefrontal și scoarța emisferelor cerebrale, la nivelul căreia se realizează toate componentele afectivo-emoționale, ce dau coloratură durerii psihice.

Răspunsul suprasedgmentar este declanșat de stimularea de către nocireceptori a centrilor bulbari ai ventilației, a centrilor hipotalamici vegetativi (predominant simpatici), a funcției endocrine și a sistemului limbic și constă din hiperventilație, hipertonusul simpatic, creșterea debitului și travaliului cardiac, a rezistenței vasculare periferice, intensificarea catabolismului, consumului de oxigen, hipersecreție medulosuprarenaliană, ACTH și cortizol, ADH, glucagon. Concomitent scade rata hormonilor cu efect anabolizant (insulină, testosteron).

Formația reticulară – sediul reacțiilor de orientare - are rol integrativ. Sistemul reticular activator realizează o stimulare tonică și fazică a proiecției talamice difuze, care la rândul său, modulează gradul de stare de veghe. Semnalele nervoase ce parvin în formația reticulară determină multe dintre reacțiile subconștiente la durere (indispoziție, agitație, agresivitate, furie etc.).

Hipotalamusul – sediul esențial al reacțiilor de stres, asigură reacții endocrine și viscerale a răspunsului la durere.

Sistemul limbic deține un rol complex modulator, supresor, asupra atenției, dispoziției și motivației.

Cortexul cerebral are funcție discriminativă și reglează activitatea subcorticală legată de durere prin mecanisme foarte complexe, dar nu este esențial pentru percepția durerii.

Neocortexul prefrontal personalizează durerea și determină atitudinea afectivă individuală, generând reacțiile de adaptare spațio-temporale. Aici stimulii dorigeni, ajunși sub formă codificată de pachete de potențiale de acțiune sunt decodificați, analizați și integrați ca senzație dureroasă.

29.4.3. Patogenia durerii patologice

Durerea fiziologică este rezultatul activării nocireceptorilor periferici de către diferiți stimuli nocigeni. Durerea patologică inițiată în interiorul sistemului nociceptiv nu este rezultatul unei simple activări a sistemului somatosenzitiv, ci reprezintă modificări profunde în aparatul de transmitere și integrare a mesajelor nocigene și include:

- sensibilizarea periferică a structurilor aferente primare (receptori, fibre aferente);
- sensibilizarea spinală (centrală) a neuronilor din cornul dorsal al măduvei;
- funcționarea anormală a unor circuite nervoase;
- modificări permanente ale sistemului nervos.

Sensibilizarea periferică

Nociceptorii A-delta și C au prag înalt de excitabilitate, sunt activați de stimuli puternici, însă după o leziune tisulară, pragul de excitabilitate în zona traumatismului scade.

Numeroase substanțe care sunt eliberate la sediul leziunii – bradikinina, histamina, substanța P, leukotriene, prostaglandine – au efect variabil, fie de excitare a nociceptorilor, fie de creștere a sensibilității lor.

Alterarea sensibilității aferente poate apărea și prin efectul unor substanțe, care modifică sensibilitatea prin fosforilarea receptorilor membranari. De exemplu, o depolarizare a fibrelor nemielinizate se produce de către proteinkinaze.

Sensibilizarea centrală

Leziunile aferențelor nociceptive pot provoca sensibilizare centrală cu modificarea modului de prelucrare al informației periferice de către măduvă și de către centrii superiori.

Astfel, excitarea fibrelor C produce modificări funcționale de lungă durată în cornul posterior prin mecanisme numeroase: excitația neuronilor, celulelor cu care aceste fibre fac contact direct monosinaptic; eliminarea de mediatori ce realizează un potențial excitator lent (sumație de potențiale lente); alterarea câmpurilor receptoare, care sunt mai prelungite în timp decât acestea.

Acțiunile postsinaptice ale aferențelor produc modificări prin mecanismul perturbării concentrației calciului intracelular sau al altui mesager secund. Toate aceste procese modifică proprietățile câmpurilor receptive din cornul posterior și în acest fel și modul de percepție al stimulilor periferici și al senzației de durere - astfel apare perceperea aberantă cu senzația de durere la stimuli nenocivi.

Modificarea excitabilității neuronilor din cornul posterior modifică și activitatea în motoneuronii simpatici preganglionari. Reflexele simpatice vor fi exagerate și prelungite. Astfel se formează un circuit tip feed-back pozitiv: aferențele produc sensibilizare centrală, ceea ce generează și crește activitatea simpatică eferentă, care în ultima instanță potențează aferența (hiperalgezie noradrenalinică).

Rolul sistemului nervos central în formarea senzației de durere

Rolul decisiv în apariția senzației algezice îl deține substanța gelatinoasă (SG) a măduvii spinării. Anume neuronii SG înfăptuiesc controlul fibrelor nervoase groase și subțiri cu ajutorul inhibiției presinaptice.

Mai puțin sunt studiate mecanismele talamo-corticale ce participă la formarea senzației algezice. Se presupune, că “prima” durere este legată cu acea parte a sistemului anterolateral, care include nucleii posteriori ai talamusului și aria somatosensorie a cortexului cerebral, iar cea de-a “doua” - cu componenții mediali, filogenetic mai vechi, ai sistemului anterolateral, localizat în talamusul anterior și hipotalamus. Aceste structuri și participă la formarea senzației algezice, precum și a reacțiilor emotive și vegetative, care le însoțesc. În cazul, în care în nucleii talamusului apar focare de excitație patologică se constată “sindromul talamic”, care se caracterizează prin accese puternice istovitoare de durere.

Sistemul limbic joacă un rol important în crearea coloritului emoțional al comportamentului organismului ca răspuns la stimularea algezică.

Cerebelul, sistemul piramidal și extrapiramidal realizează componentele motorii ale comportamentului în senzația dureroasă, pe când scoarța cerebrală determină componentul conștient.

Mecanismele umorale ale durerii

Este indiscutabilă prezența unui sistem enzimatic plasmatic, care, fiind activat, produce kinine plasmatice. Kininele, paralel cu alte efecte, determină senzația de durere și hiperalgezie. Inițial s-a presupus, că bradikinină ar fi principala substanță algogenă, dar mai recent s-a ajuns la concluzia, că substanțele algogenice (pain-producing substances - PPS) nu pot fi identificate în totalitate cu nici un polipeptid cunoscut, în realitate existând substanțe cu structură biochimică diversă (polipeptide, proteine, lipide sau chiar ioni). Unele dintre acestea (bradikinină) constituie numai o etapă importantă în producerea durerii. Unii metaboliți presupuși algogeni generează durerea prin producerea altor metaboliți (astfel bradikinină nu provoacă durere la infuzia intravenoasă, dar devine puternic algogenă după infuzia serotoninei).

Se cunoaște cert, că substanțele mediatore ale inflamației (bradikinină, serotonina, histamina și prostaglandinele) sau eliberate ca urmare a leziunilor sunt foarte algogene. Ele acționează sinergic și determină coborârea pragului fibrelor C, crescând activitatea acestora. Corticosteroidii inhibă formarea acidului arahidonic din fosfolipide și implicit sinteza prostaglandinelor, ceea ce constituie baza acțiunii lor analgezice și antiinflamatorii.

29.4.4. Sistemul antinociceptiv

În sistemul nervos există nu numai centri algezici, ci și structuri antinociceptive, activizarea cărora poate modula durerea, chiar până la anihilarea ei completă. În așa mod se asigură homeostazia durerii.

Modularea nocicepției și a durerii se face prin numeroase mecanisme nervoase, biochimice și psihofiziologice.

Măduva spinării este doar prima treaptă necesară pentru declanșarea durerii, integrarea acesteia fiind realizată în centrul superior, ce joacă rol de „porți” modulatorie ale fluxului nociceptiv spino-talamic-cortical. Structurile sistemului antinociceptiv înfăptuiesc controlul descendent al fluxului aferent nocigen la nivelul segmentar, provocând inhibiția neuronilor măduvei spinării.

Topografic structurile sistemului antinociceptiv se găsesc la diferite nivele ale trunchiului cerebral, complexul diencefalo-hipofizar, cortexul cerebral.

Astfel, stimularea electrică sau excitarea chimică a unor zone din substanța cenușie centrală, corpul amigdalor, hipocamp, nucleii cerebeloși, formația reticulară a mezencefalului provoacă o analgezie pronunțată.

Un rol important în modularea nociceptivă îl deține *n.raphe magnus*, precum și unele arii din formațiunea reticulară a trunchiului cerebral. Sistemul inhibitor neuronal, care are originea în nucleul raphe magnus, se termină în cornul posterior și inhibă selectiv neuronul nociceptiv de ordinul doi din coarnele posterioare ale măduvei spinării.

Substanța gri periaeductală mezencefalică și periventriculară generează impulsuri ce coboară prin fasciculul dorsolateral și stimulează interneuronii din substanța gelatinoasă la toate nivelele măduvei spinării. Unii dintre acești interneuroni conțin enkefalină, ce inhibă transmisia informației nociceptive prin prevenirea eliberării de substanță „P”- neurotransmițător, ce efectuează transmiterea impulsurilor nociceptive de la un neuron la altul.

Esența fenomenului analgezic al sistemului antinociceptiv constă anume în activarea mecanismelor inhibitorii și nu în întreruperea conductibilității sistemului nociceptiv.

Actualmente se cunosc patru sisteme antinociceptive: neuronal opiat, hormonal opiat, neuronal neopiat și hormonal neopiat.

Sistemul neuronal opiat este localizat în mezencefal, bulbul rahidian și măduva spinării. Există date, care confirmă existența neuronilor enkefalinerģici în substanța cenușie centrală și formațiunea reticulară.

În prezent se consideră stabilită existența a două sisteme neuronale opioide individualizate : *sistemul enkefalinerģic și endorģinerģic*.

Neuronii enkefalinerģici se evidențiază în telencefal, diencefal (nn.paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formațiunea reticulară, măduvă.

Prezența neuronilor endorģinerģici este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal și în zona arcuată, cu proiecții și terminații în hipotalamusul anterior, substanța gri periaeductală, punte.

Astfel, în sistemele descendente de control ale durerii există un etaj inferior medular, exclusiv encefalinergic, și un etaj superior diencefalo-mezencefalic, cu mediație endorfin-enkefalinergică.

Participarea sistemelor opioide în reglarea algocepției profunde și superficiale se realizează prin intermediul receptorilor de tip *miu*.

Controlul mediat-inhibitor al durerii se grupează în două sisteme: ascendent și descendent.

Sistemul inhibitor ascendent opioid conține neuroni encefalinergici și specifici în punctele - cheie de control ale durerii: cornul dorsal medular, nucleele rafeului bulbar, substanța gri periaeductală, substanța nigra, talamus. Aceste structuri exercită efecte blocante asupra percepției durerii în talamus și cortexul cerebral.

Controlul inhibitor descendent al durerii este reprezentat de sisteme opioide și neopioide.

În sistemul opioid se află locul de origine al unor fibre descendente cu efect puternic anti-nociceptiv la nivelul cornului dorsal medular.

Sistemul hormonal opiat este localizat în hipotalamus și hipofiză. Impulsația aferentă din măduva spinării provoacă în aceste regiuni eliberarea corticoliberinei, corticotropinei și β -lipotropinei, din care ulterior se formează un factor analgezic puternic – β -endorfina. Ultimul, nimerind în patul sanguin, inhibă activitatea nocireceptorilor în măduva spinării și talamus și excită receptorii din substanța cenușie centrală.

Opioidele sunt hipnoanalgetice cu efect central de inhibiție a durerii, provocând blocarea (variabilă) a transmiterii nociceptive în mezencefal, sistemul limbic (identificarea durerii), inhibiție la nivelul apeductului și ventriculului IV (căile extra-lemniscate), efect selectiv asupra fibrelor C nemielinizate. Ele provoacă, deasemenea, inhibiția neuronilor internunciali (loc de comutare) dintre diencefal și măduvă, precum și inhibiția ariei senzitive corticale frontale – sediul percepției dureroase.

Sistemul neuronal neopiat este reprezentat de neuronii monoaminergici (serotonin-, dopamin- și noradrenergici), care formează nucleee în trunchiul cerebral. Stimularea structurilor monoaminergice ale trunchiului cerebral provoacă o analgezie puternică.

Sistemul neopiod, descendent inhibitor este reprezentat în formațiunea reticulară a trunchiului cerebral: nucleele rafeului bulbar și mezencefalic etc., de unde pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice cu efect antinociceptiv la nivelul măduvei spinării.

Sistemul hormonal neopiat este reprezentat de hipotalamus, hipofiză și hormonul vasopresina. Neuronii vasopresinergici ai hipotalamusului reglează mecanismul “intrării portale” și altor sisteme analgetice. Posibil, în acest sistem participă și alți hormoni hipotalamo-hipofizari (somatostatina, etc).

Cel puțin o parte din efectul opioid se datorează inhibiției presinaptice a fibrelor aferente nociceptive primare, care servește drept prima etapă a modificării informației dureroase.

29.4.5. Patologia nocicepției

Analgezia reprezintă întreruperea transmiterii impulsației dureroase și ale altor tipuri de sensibilitate. Se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilității la durerea exteroceptivă (arsuri, compresiuni, înțepături, traume mecanice, degerături), în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată (distensie, spasm, ischemie și tracțiunea organelor interne).

Hipoalgezia este unul dintre cele mai comune semne neurologice ale isteriei. De obicei este însoțită de abolirea tuturor modalităților senzitive într-o jumătate de corp, anestezia palatului sau a membrilor.

Sindromul indiferenței congenitale la durere – este de o entitate puțin elucidată și se caracterizează prin analgezie generalizată, lipsa reacțiilor neurovegetative la incitații algogene.

Varianta dobândită a analgeziei – se observă în siringomieli, în cadrul căreia are loc creșterea de țesut conjunctiv în regiunea comisurii anterioare, unde converg axonii neuronilor sensibilității dureroase.

Hiperalgezia - este o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creștere a sensibilității față de stimuli subliminari și adesea prin durere spontană. Reprezintă un răspuns dureros excesiv față de un stimul, care în mod normal nu este nocigen. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici pe teritoriul cutanat corespunzător

nervului lezat, în leziuni medulare și bulbare, în afecțiuni inflamatorii tegumentare și în leziuni viscerale.

Există două tipuri de hiperalgezie: *primară* și *secundară*.

Hiperalgezia primară este prezentă în zona lezională și se manifestă atât față de stimuli termici, cât și mecanici, pe când cea secundară poate fi dovedită doar față de stimuli mecanici

Hiperalgezia primară reprezintă micșorarea pragului excitabilității nociceptorilor, în legătură cu acumularea mediatorilor inflamatori (serotoninei, histaminei, prostaglandinelor etc.), iar cea secundară se percepe în afara zonei de alterație, și este determinată de micșorarea pragului nocicepției.

Se consideră că bradikinina este un mediator al hiperalgeziei în inflamație. Prostaglandinele produc hiperalgezie și amplifică efectele inflamatorii ale altor mediatorii ca aminele vasoactive, kininele. Ele sensibilizează nociceptorii la efectul bradikininei și a altor amine.

După localizare se disting hiperalgezii periferice, centrale viscerale și cefalice.

29.5. Dereglările funcției sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ (SNV) asigură o realizare reflexă, involuntară a funcțiilor vitale (circulația, termoreglarea, digestia, secreția glandelor endocrine ș.a.) și menținerea homeostaziei mediului intern.

SNV poate fi etajat în trei niveluri - etajul inferior, mediu și superior.

Etajul inferoior e constituit din structuri autonome periferice: celule interstițiale de tip Cajal la nivelul organelor, care diferă de neuronii cerebrospinali, ramificând axoni amielinici, ce influențează joncțiunea neuromusculară, ori sinapse axo-axonale.

Etajul mijlociu (segmentar) e constituit din sistemul aferent și sistemul eferent (efector).

Căile aferente sunt constituite din prelungirile dendritice și axonale ale neuronilor senzitivi și asigură conducerea centripetă a informațiilor extero-, intero- și proprioreceptive spre centrul nervos, ce-și au sediul fie la nivelul ganglionilor vegetativi, fie în măduva spinării sau a trunchiului cerebral. Ei integrează, stochează și prelucrează informațiile primite pe căi nervoase aferente și elaborează reacțiile somato-vegetative adecvate.

Căile eferente sunt reprezentate de fibrele motorii care asigură inervația vegetativă a musculaturii netede viscerale și a glandelor.

Mediația chimică interneuronală este asigurată de acetilcolină atât la nivelul ganglionilor parasimpatici, cât și al celor simpatici. Spre deosebire de teritoriul preganglionar, neuronii postganglionari

ai căii eferente vegetative implică mediatorii chimici diferiți – acetilcolina la nivelul terminațiilor parasimpatice și noradrenalina sau dopamina la nivelul terminațiilor simpaticice.

Centrii nervoși vegetativi sunt de două feluri: *de integrare* (localizați în formațiunea reticulară, hipotalamus, talamus și scoarța cerebrală) și *de comandă* (localizați în măduvă, bulb și mezencefal).

Centrii de integrare realizează trei modalități de integrare, al căror scop comun este de a armoniza funcțiile vitale și de a asigura homeostazia:

-integrarea vegetativă propriu-zisă realizată cu participarea exclusivă simpatico-parasimpatică prin mecanismul antagonismului reciproc;

-integrarea somato-vegetativă realizată prin pătrunderea uneia sau a mai multora din funcțiile vegetative în sfera somatică;

-interrelațiile neuro-endocrine – influența aferențelor senzoriale specifice și nespecifice prin intermediul formației reticulare și al complexului hipotalamo-hipofizar asupra secreției hipofizei și consecutiv a glandelor periferice și organelor țintă.

Centrii vegetative de integrare și coordonare cuprind nucleele formației reticulare, hipotalamusului, sistemului limbic și scoarței cerebrale, care asigură, pe lângă activitatea și coordonarea vegetativă propriu – zisă, și integrarea activității autonome a țesuturilor și organelor cu aceea de relație (echilibrul termic, alimentația, etc), precum și interrelațiile neuro-endocrine.

Dispozitivul intranevraxial este constituit din centrul pupilodilatator (C8-T1), vasomotor, sudoripari, pilomotorii (T1-T12), cardioacceleratorii (T1-T4), intestinoinhibitori (T6-L1), inhibitor vezico-spinal (L1-L3), ano-spinal (L2-L4), ejaculator genito-spinal (L4-L5).

Centrii de comandă se divid în parasimpatici și simpatici.

Sistemul parasimpatic (craniosacral) are centrul situați la nivelul trunchiului cerebral și al măduvei sacrale. Parasimpaticul cranian include centrul mezencefalici (nucleul pupilar – realizează acomodarea vederii la distanță), protuberanțiali (n.lacrimal – reglează secreția și irigația glandei, n. salivar superior) și bulbari (n. salivar inferior –se distribuie glandei parotide, n.dorsal al vagului – își exercită efectul asupra multiplelor viscere: bronhii, plămâni și pleură, cord, musculatura netedă a vaselor, tubului digestiv etc., controlând activitatea motorie și secretorie a acestora); *dispozitiv extranevraxial* constituit din partea parasimpatică a nn. oculomotor (III), facial (VII), nucleul salivar inferior (în bulb), nucleul dorsal al nervului vag (X).

Parasimpaticul sacral, reprezentat de neuronii situați în măduva sacrată (S1 –S4), ocupă o poziție intermediară la nivelul măduvei, dar nu constituie o coloană distinctă intermedio–laterală asemănătoare sistemului simpatic. Fibrele postganglionare se distribuie colonului ascendent, rectului, aparatului genital și reglează copulația, micțiunea și defecația.

Sistemul simpatic (ortosimpatic) are neuronii situați în măduva toraco-lombară (T1 - L2), ocupând o poziție intermediară între coarnele posterioare și cele anterioare, având o individualitate sub forma coarnelor intermedio-laterale și prezentând o organizare segmentară.

Dispozitivul extranevraxial este compus din două lanțuri ganglionare simpaticice laterovertebrale fiecare fiind constituit din următoarele segmente: *simpaticul cervical* (C8-T4), *simpaticul toracal* (T1-T10) divizat în ramuri vasculare și splanhnice toracale (spre bronhii, esofag, aortă, venele azigos), ramuri splanhnice abdominale (nn. splanhnici major și minor), ramuri comunicante cenușii, care împreună cu nervii intercostali inervează pereții toracelui și partea antero-laterală a abdomenului; *simpaticul lombosacrat* (T11-L5), care formează 4-5 ganglioni în segmentul lombar și 3-4 ganglioni în segmentul sacrat.

Majoritatea organelor sunt inervate atât de nervii simpatici, cât și de cei parasimpatici, care exercită influențe contrare.

Centrii sistemului nervos vegetativ, de regulă, se află în stare de tonus permanent, iar organele interne primesc incontinuu de la ei impulsuri inhibitoare sau excitante. Din această cauză la abolirea

inervației simpatice toate modificările funcționale vor fi determinate de predominarea nervilor parasimpatici. La denervarea parasimpatică se observă tabloul contrar.

Etajul superior (suprasegmentar).

Întreaga activitate a sistemului nervos vegetativ este supusă centrilor superiori, localizați în *hipotalamus și complexul limbico-reticular*. Ei integrează relațiile reciproce dintre diferite porțiuni ale sistemului nervos vegetativ, precum și interacțiunile dintre sistemul vegetativ, somatic și endocrin.

Funcțiile vegetative superioare se compun din activități de integrare simpatico-parasimpatică și somatică. Structurile suprasegmentare, în conformitate cu semnificația sa biologic-funcțională, se clasifică în *ergotrope și trofotrope*. Sistemul ergotrop e considerat de activare și contribuie la amplificarea funcțiilor vegetative, psihice și motorii, pe când cel trofotrop se consideră inhibitor, determinând perioadele de odihnă ale organismului

Astfel, activarea sistemului ergotrop (simpatic) asigură hemocirculația optimă în musculatura activă, crește tensiunea arterială, contractă vasele splinei și altor depozite sanguine; dilată bronhiile, contribuind ventilației alveolare; inhibă peristaltismul tractului gastrointestinal și secreția digestivă; mobilizează din ficat resursele glicogenice, dilată pupila etc.

Activarea sistemului trofotrop (parasimpaticul) realizează efectele anabolice și trofotrope, care sunt mai relevante în regiunea tractului digestiv - asigură funcțiile de nutriție, influențează perioadele de odihnă ale organismului -somn lent; produce diminuarea ritmului cardiac, crește durata diastolică, scade tensiunea arterială, moderează respirația, crește peristaltica intestinală și secreția sucurilor digestive, produce inhibiție motorie a sistemelor somatice etc.

Hipotalamusul, acest "creier al vieții vegetative", este considerat cea mai diferențiată unitate a SNV, fiind centrul superior de integrare vegetativă.

El reprezintă sediul unui mare număr de centri trofotropi parasimpatici (vasodilatatori, termolitici, glucostatici) și centrii ergotropi simpatici (termogenetici și vasoconstrictori, ai foamei, a salivăției ș.a).

Structurile sistemului limbic (hipocampul, regiunea mediobazală a lobului frontal și cel parietal al creierului etc.) provoacă efecte vegetative respiratorii, digestive, circulatorii, modifică termoreglarea și diametrului pupilei. Sistemul limbic participă la reglarea integrală a funcțiilor vegetative, viscerele și endocrine, îndreptate la realizarea diverselor forme de activitate: comportamentul sexual și procesele reproductive, alimentația, somnul, atenția, memoria. Sistemul limbic e considerat centrul integrării funcțiilor psiho-vegetative, deținând rol hotărâtor în sfera emotivă.

Formația reticulară (FR) este considerată drept verigă de legătură între hipotalamus și creierul limbic.

O bună parte din cei 48 de nuclee și centri, situați în ea (n.reticular lateral, paramedian, gigantocelular, reticulat al punții, al bulbului rahidian etc.), participă la reglarea circulației sanguine, respirației, digestiei, excreției și altor funcții. Acești centri, de rând cu elementele somatice din FR, asigură componentul vegetativ pentru toate felurile de activitate somatică a organismului.

Sistemul aferent reticular este determinat de interacțiunile cu cerebelul, măduva spinării și structurile cerebrale superioare. Descendent, de la cortexul fronto-tempo-parietal spre FR, vin fibre în componența tractului piramidal; din hipotalamus – cu tractul transversal posterior; din corpii mamilari – cu fasciculul tectomamilar; etagele superioare reticulare comunică cu cele inferioare prin calea tectoreticulară.

Manifestările disfuncțiilor formației reticulare sunt variate și se pot referi la tulburările activității cardiace, tonusului vascular, respirației, funcțiilor tractului digestiv etc. Fiind un centru integrativ important, formația reticulară prezintă doar o parte din sistemele integrative globale, care includ structurile limbice și neocorticale, în conexiune cu care reglează comportamentul îndreptat spre adaptarea la condițiile mediului ambiant.

Cortexul cerebral exercită o influență esențială asupra reglării funcțiilor vegetative. Topografia centrilor vegetativi ai cortexului este strâns legată de topografia celor somatici atât în zona senzorială, cât și în cea motorie. Aceasta presupune o integrare concomitentă în ele a funcțiilor somatice și vegetative. La excitarea electrică a regiunilor motorii și premotorii și a circumvoluției sigmoide se constata modificare respirației, circulației sanguine, secreției sudorale, activității glandelor sebacee, motilității tubului digestiv, vezicii urinare.

Dizechilibrul vegetativ reprezintă dereglări ale funcțiilor vegetative elementare și ale activității de integrare simpatico-parasimpatică și somatică, ce asigură stabilitatea mediului intern al organismului.

Etiologia dereglărilor vegetative

Cauzele ce provoacă dishomeostaziile vegetative sunt variate și includ: *factori mecanici și fizici* ce provoacă întreruperea arcului reflex vegetativ la diferite niveluri, *factori chimici* (toxine exogene, metale grele, substanțe biologic active endogene–mediatori, substanțe sinaptotrope – agonști, antagonști, blocați, inhibitori de enzime, preparate medicamentoase; toxine endogene - porfirie, uremia, autointoxicație gastrointestinală etc.), *dereglări endocrine* (diabet zaharat, hipotireoză, paratireoidită, insuficiență suprarenală etc.), *afecțiuni imune și autoimune* (miastenia, encefalita autoimună), *procesele inflamatoare* (encefalita, encefalomielita, ganglionita, truncita, solarita, HIV, herpes, sifilis, lepra etc.), *tulburări psihice* (nevroze, stresul acut sau cronic, suprainformație,etc.), *boli familial-ereditare* (sindromul Raili- Deil, sindromul Bredberi).

Clasificarea dereglărilor vegetative

A. *Suprasegmentare*

Corticele (ariile vegetative corticale sunt implicate profund în integrarea și coordonarea diverselor forme de activitate somato-vegetativă - digestie, sudorație, secreție urinară, stimularea contracțiilor uterine, comportamentul sexual etc.).

Trunculare (la acest nivel sunt asigurate condiții optime de integrare a informației sosite pe cale nervoasă sau umorală prin intermediul centrilor organo- vegetativi).

Rinencefalice (talamice, hipotalamice și a formației reticulare) – acest sistem integrativ realizează organizarea comportamentală orientată, menită să adapteze organismul la condițiile variabile externe și interne).

B Segmentare

Mezencefalice (constituie dereglări ale reflexelor pupilare, de acomodare la distanță sau la lumină precum și a reflexelor statice de redresare și statokinetice).

Bulbare (dereglări ale reacțiilor neuro-reflexe cardio-vasculare și ventilatorii, dereglări ale reflexelor de deglutiție, salivatie și vomă, sughițul).

Medulare (dereglări ale reflexelor de micțiune, defecație, erecție și ejaculare; dereglări ale tonusului vascular - vasodilatație generală, fenomene de șoc spinal; reacții cardiovasculare, transpirație și piloerecție la încordare neuro-psihică).

Ganglionare

5. Joncționale

Patogenia dereglărilor vegetative

La bază dereglărilor vegetative stau procesele de supraexcitație sau (și) inhibiție în neuronii vegetativi periferici, cât și afecțiunile fibrelor pre- și postsinaptice corespunzătoare.

Dereglările vegetative suprasegmentare sunt de natură psihovegetativă și se manifestă atât prin dereglări psihice, printre care domină fenomene depresive, ipocondrice, astenice, isterice, cât și prin dereglări vegetative viscerale și sistemice. În patogenia lor un mare rol îl deține dereglarea homeostaziei cerebrale și starea funcțională a creierului. E stabilită legătura dintre apariția paroxismelor vegetative și fazele ciclului menstrual, anotimp, factori meteorologici etc.

În patogenia sindromului psihovegetativ a fost dovedit și rolul dezechilibrului conexiunii dintre emisferile cerebrale. Astfel, prin metodele psihologică și electrofiziologică la bolnavii cu sindroame nevrotice și dereglări psihovegetative pronunțate se înregistrează atenuarea asimetriei funcționale a emisferelor cerebrale. Se poate de afirmat, că dereglările psihovegetative reflectă afecțiunea mecanismelor integrative ale creierului, manifestându-se prin patologii psihice, somatice și motorii. În așa fel, mecanismul tulburării funcției

integrative ale creierului joacă rol esențial în patogenia dereglărilor vegetative suprasegmentare.

Deoarece în patogenia sindromului psihovegetativ rolul principal îl dețin bolile psihogene, este indiscutabilă ponderea atribuită stresului emoțional ca factor, ce determină dereglarea funcției sistemelor nespecifice ale creierului, provocând sindromul dezintegrării vegetative.

La baza patologiei organice stă insuficiența morfologică a stucturilor componente ale formațiunii limbico-reticulare (s-a demonstrat rolul insuficienței hipocampului drept în declanșarea paroxizmelor vegetative).

În patogenia *dereglărilor vegetative segmentare* un rol important îl dețin mecanismele locale, determinate de implicarea în procesele patologice a neuronilor vegetativi din coarnele laterale ale măduvei, a trunchului cerebral, a neuronilor ganglionilor simpatici și periferici, localizați în imediata apropiere de organele efectoare, precum și afecțiunile axonilor respectivi.

Un mare rol îl dețin și factorii genetici (sindromul Raili-Dei), când se determină o afecțiune severă a axonilor neuronilor vegetativi și somatici, cauzată, probabil, de insuficiența “factorului de creștere al nervilor”, cât și de reținerea ontogenetică a procesului de migrare fiziologică a neuronilor. În alte patologii ereditare ale sistemului vegetativ insuficiența funcțională a neuronilor, în special simpatici, se explică prin activarea proceselor de “îmbătrânire” fiziologică (sindromul Bredberi, hipotensiunea ortostatică în boala Parkinson etc.).

O parte considerabilă de dereglări vegetative se manifestă pe fundalul patologiei endocrine, sistemice, autoimune și metabolice. Din cele endocrine pe prim plan se clasifică diabetul zaharat, dintre cele autoimune-amiloidoza. În ambele cazuri se observă micșorarea numărului de neuroni în coarnele laterale ale măduvei, în ganglionii vegetativi, dispariția fibrelor amielinice.

Referințele literare denotă rolul hormonilor glandelor endocrine în patogenia dezechilibrului vegetativ. Astfel, hormonii tiroidieni și suprarenalieni provoacă activarea simpaticului, pe când gonadotropinele activează parasimpaticul.

În neuro-, plexo- și radiculopatii în procesul patologic sunt implicate fibrele vegetative din nervii periferici (micști). Ca factori patogenetici în acest

caz se relevă dereglările biochimice ereditare (neuropatia sensorială, amiotrofia Șarco-Mari, siringomielia).

În cazul patologiei vertebrale, intensitatea și frecvența dereglărilor vegetative este determinată de numărul fibrelor vegetative în nervul mixt afectat, cât și de nivelul compresiunii. Substanțe farmacologice sinaptotrope pot acționa în mod specific asupra compartimentelor sistemului nervos vegetativ. Astfel, noradrenalina, efedrina activează simpaticul, pilocarpina, fizostigmina, acetilcolina, ezerina activează parasimpaticul iar atropina și scopolamina au acțiune parasimpaticoplegică.

Studierea clinică a patologiei sistemului nervos vegetativ e legată de numele savanților Eppinger, Hess (1910), care au creat conceptul despre sindromul vagotoniei și simpaticotoniei.

Predominanța simpaticului – *simpaticotonia*- presupune luciul ochilor și dilatarea pupilei; paliditate; activizarea respirației; puls rapid, creșterea tensiunii arteriale; mărirea activității motorii, tremor, parestezii, constipații etc. E caracteristică creșterea capacității de muncă, în deosebi seara, a inițiativei, însoțită fiind de diminuarea memoriei, dereglării de somn.

Predominarea parasimpaticului -*vagotonia*– presupune hiperhidroză și hipersalivație; dermografism roșu; bradicardie, hipotensiune arterială; aritmie respiratorie; contractia pupilei; adinamie; obezitate. E caracteristic apatia, astenia, rezistența fizică scăzută, depresie, etc.

Hiperfuncția stimulată a ambelor componente ale sistemului vegetativ se numește *amfotonie*. Hiperamfotonia e proprie perioadei pubertare, iar hipoamfotonia – pentru cea senilă.

Manifestările dereglărilor vegetative

Dereglările vegetative survin în afecțiunile suprasegmentare și segmentare ale SNV

Dereglările vegetative *suprasegmentare* includ preponderent sindroame legate de dereglări ale unui anumit compartiment al nivelului respectiv al SNV, în special hipotalamusul și formația reticulară.

Din afecțiunile hipotalamice *centrale* fac parte dereglările endocrinometabolice și a homeostaziei termice), iar din cele *periferice* - diabetul insipid, distrofia adipozogenitală, obezitatea, cașexia, amenoreea etc. De regulă,

manifestările enumerate sunt însoțite de dereglări vegetative (hiperhidroză, labilitate vasomotorie, instabilitatea presiunii arteriale și a pulsului, etc).

Afecțiunile *formațiunii reticulare* determină mutismul akinetic, sindromul pseudomiopatic, hipertensiunea simptomatică, dereglări de somn și veghe etc.

Dereglările vegetative *segmentare* includ *dereglările inervației simpatice* și *parasimpatice*.

Antagonismul simpatic - parasimpatic în unele cazuri devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism (este cazul atât al mediației colinergice ganglionare simpatice, ca modalitate de declanșare a verigii adrenergice postganglionare, cât și cel a inervației simpatice a glandelor sudoripare, care acționează prin intermediul acetilcolinei.

Dereglările inervației simpatice.

Simpaticul adrenergic are efecte atât stimulative, cât și inhibitoare.

Metabolismul: simpaticul intensifică activitatea organelor implicate în reacțiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop (glicogenoliza în ficat, lipoliza în țesutul adipos). Adrenalina provoacă efecte hiperglicemizante, atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât și indirecte, prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, eliberator de ACTH și glucocorticoizi. Stimulând indirect secreția de hormoni glucocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gluconeogeneză. Efectele metabolice ale catecolaminelor sunt realizate preponderent de către beta - receptori.

Aparatul cardiovascular. Asupra inimii simpaticul acționează în sens excitator prin mecanism beta-adrenergic intensificând toate funcțiile mușchiului cardiac (forța de contracție, frecvența, conducerea), crescând aportul de sânge și substanțe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin același mecanism stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilatația coronarelor în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat necesităților. Simpaticul joacă un rol decisiv în menținerea tonusului vascular general. Prezența fibrelor simpatice vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici și mijlocii, cât și în sectorul venos al arborelui vascular, asigură adaptarea circulației la nevoile locale și generale ale organismului, în funcție de tonusul centrilor vasomotori și de conținutul de

cataboliți acizi ai sângelui. Ori de câte ori presiunea sistemică are tendința de scădere, se produc reacții neuro-reflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpato-adrenergici. Acțiunea locală vasoconstrictoare a noradrenalinei este potențată de lansarea concomitentă în circulație a adrenalinei din medulosuprarenale sub influența impulsurilor de la centrul vasomotori pe calea marelui splanhnic.

Aparatul respirator. Activarea adrenosimpatică dilată musculatura bronșică, facilitând schimbul de gaze dintre alveole și mediu.

Tractul digestiv. La acest nivel simpaticul este inhibitor : produce diminuarea motoricii gastrice și intestinale, contracția sfincterelor tractului gastrointestinal, inhibă secreția glandelor .

Sistemul urinar. Fibrele simpatică în componența n.hipogastral inervează preponderent fundul vezicii urinare și uretra proximală. Ele nu coordonează cu actul micțiunii, dar reglează tonusul vascular și închid sfincterul intern în actul sexual.

Ochiul. SNV controlează diametrul pupilar și focalizarea cristalinului. Stimularea simpaticului contractă fibrele radiale ale irisului și dilată pupila – midriază. Distrugerea fibrelor simpatică faciale provoacă sindromul Horner, caracterizat prin mioză, ptoză, enoftalm, dilatarea vaselor și anhidroză.

Glandele sudoripare, nazale, lacrimale, salivare. Stimularea simpatică micșorează volumul, crescând concomitent concentrația secreției.

Dereglările inervației parasimpatice.

Metabolismul. În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacțiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcțiile viscerelor participante la procesele anabolice de refacere și restabilire a echilibrului de tip trofotrop. La nivelul ficatului, vagusul determină glicogenogeneză și glicogenopexie.

Aparatul cardiovascular. Predominanța vagală este însoțită de deprimarea activității ritmice a inimii. Stopul cardiac produs de excitarea electrică a vagului este de scurtă durată, datorită fenomenului de “eschivare” ventriculară (*escape*), care permite mușchiului cardiac să-și reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Vagul influențează indirect circulația, prin acțiunea sa cardioinhibitoare.

Aparatul digestiv. Efectele de tip anabolic și trofotrop ale stimulării parasimpatice sunt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic, îndeosebi la nivelul tractului digestiv - aici vagusul devine stimulator, ce se manifestă prin activarea motilității și secreției gastro-intestinale.

Aparatul respirator. Vagotonia este reprezentată prin bronhospasm.

Sistemul urinar. Organele excretoare (vezica, uretrele) își intensifică motilitatea.

Ochiul Vagusul provoacă spasm pupilar (mioză), hipersecreția glandelor lacrimale; se implică în procesele de acomodare – prin contracția mușchiului circular survine paralizia acomodării.

Dereglările vegetative clinic se traduc prin diferite *sindroame vegetative segmentare*, manifestările cărora sunt în funcție de echilibrul vegetativ și de efectele fiziologice a celor două compartimente vegetative.

Sindromul simpatoalgic. Se manifestă prin dureri difuze, cu caracter compresional, dependente de presiunea atmosferică.

Sindromul vascular. E determinat de spasmul sau dilatarea (pareza) vaselor periferice, ce provoacă modificarea temperaturii locale, a colorației tegumentelor și mucoaselor.

Sindromul trofic. Este caracterizat prin diverse dereglări locale ale troficității tisulare (tegumente, mucoase, mușchi), a articulațiilor și ligamentelor.

Sindroamele viscerale. Sunt variate, determinate fiind de particularitățile inervației vegetative ale organelor interne. Astfel trunchiul simpatic drept inervează ficatul, vezica biliară, colonul ascendent, iar trunchiul simpatic stâng transmite ramuri spre cord, splină, pancreas, stomac, colonul descendent și sigmoid. Or tabloul clinic va depinde de topografia leziunilor periferiei vegetative.

Reflexele vegetative cardiovasculare. În controlul presiunii arteriale și a frecvenței cardiace intervin câteva reflexe cardiovasculare. Reflexul baroreceptor constă în următoarele. Baroreceptorii localizați în arterele mari, inclusiv în arterele carotide și aortă, sunt stimulați de creșterea presiunii arteriale. Impulsurile sunt transmise în trunchiul cerebral, unde inhibă impulsurile simpatică către cord și vase, astfel încât presiunea arterială scade până la valorile normale.

Reflexele vegetative gastrointestinale. Porțiunea proximală a tractului gastrointestinal precum și rectul sunt controlate preponderent de reflexe vegetative. De exemplu, mirosul unor alimente apetisante declanșează impulsuri, care ajung în nucleele nn. vagali, glosofaringian și salivator din trunchiul cerebral. De aici, pe calea nervilor parasimpatici, ele sunt transmise la glandele secretorii din cavitatea bucală și stomac, determinând secreția de sucuri digestive.

Reflexele sexuale. Sunt inițiate atât de stimuli psihici de la nivelul cerebral, cât și de stimuli veniți de la organele sexuale. Astfel, impulsurile de la nivelul central și periferic ajung în măduva sacrală; la bărbați produc inițial erecție - funcție parasimpatică, și apoi ejaculare – funcție preponderent simpatică.

Alte reflexe vegetative includ reflexele, care intervin în reglarea secreției pancreatice, golirea vezicii biliare, urinare, excreție renală, transpirație, controlul glicemiei etc.

Existența dualității și antagonismului efectelor provocate de cele două compartimente ale sistemului vegetativ au fost premisele formării unei concepții greșite, conform căreia activitatea simpaticului induce diminuarea capacității funcționale a parasimpaticului și invers. În realitate, se produce o activare compensatorie în ambele porțiuni ale sistemului vegetativ, care are ca scop readucerea acestuia la indicii homeostatici. Se poate, deci, conchide, că SNV influențează funcția organelor în sens stimulator sau inhibitor în concordanță cu necesitățile de moment ale organismului, autonomia funcțiilor organelor interne fiind numai relativă și suficientă pentru condiții bazale.

29.6. Dereglările somnului

Somnul este o stare fiziologică, reversibilă, caracterizată prin inactivitate somatică și abolirea relativă și temporară a conștiinței, ca consecință atât a unei deaferențări nervoase, cât și a intervenției active a unor mecanisme neuro-umorale complexe, somnul fiind numai o suspendare plăcută și reversibilă a interacțiunii senzorio-motorii cu mediul înconjurător, obișnuit asociată cu imobilitate.

Somnul se caracterizează printr-o serie de modificări fiziologice cu o netă predominanță parasimpatică: închiderea pleoapelor, mioză, relaxare musculară, bradicardie, diminuarea până la dispariția totală a secreției oculare, reducerea metabolismului la un nivel minim, etc.

Mecanismele somnului.

Alternanța stării de veghe-somn reprezintă o particularitate a bioritmicității proceselor fiziologice, care decurg într-un organism dotat cu sistem nervos. Determinismul bioritmurilor circadiene

veghe-somn este reglat printr-un “ceas intern”, având o componentă ereditară și una elaborată în ontogeneză, în funcție de condițiile mediului fizic, familial și social.

O serie de factori, printre care activitatea fizică și intelectuală, condițiile de viață, variațiile neperiodice ale programului de lucru etc., pot influența durata somnului. Trebuie menționat efectul emoțiilor și al durerii asupra ritmului nictemeral (circadian).

Sincronizarea bioritmurilor este controlată de sistemul nervos, endocrin, fiind influențată de intensitatea luminii și de alternanța lumină-întuneric.

Sistemul limbic (în special prin hipocamp) poate produce o stare de excitație crescută a formațiunilor implicate în starea de veghe și o inhibiție a celor implicate în somn, producând trezire și insomnie.

Mecanismele neurofiziologice ale somnului

Asupra mecanismului de producere a somnului au fost propuse mai multe ipoteze.

Conform unei ipoteze somnul este un *proces pasiv*, datorat oboselii neuronilor care mențin starea vigیلă, astfel constituind o perioadă de odihnă a creierului. Toate datele investigațiilor neurofiziologice însă, indică că, în diferite etape ale somnului activitatea neuronală a creierului nu încetează, ci are o complexitate egală cu cea din starea de veghe.

O altă ipoteză – *a inhibiției active* - susține că în creier există centri, care induc în mod activ starea de somn, prin inhibarea sistemului activator ascendent din formația reticulară.

În determinarea alternanței somn-veghe, în afara structurilor participante la starea de conștiință (trunchiul cerebral și nucleii bazali, formațiunea reticulară - sistemul activator ascendent (SAA), hipotalamusul posterior, scoarța cerebrală, sistemul “centrencefalic”), participă și unele zone ale somnului în număr de cinci, diseminate în porțiunea anterioară a formațiunii reticulare a trunchiului cerebral, situate una la nivel bulbar, alta la nivel pontin și trei la nivelul nucleilor cenușii centrali.

Se cunosc două tipuri comportamentale de somn: somnul lent (faza clasică a somnului) și somnul paradoxal.

Somnul lent (somnul cu unde lente sau faza NREM-non-rapid eye movement) este caracterizat electroencefalografic prin unde lente de mare voltaj și sincrone cu frecvența 12-14 cicluri pe secundă (c/sec). În această fază a somnului se produc o serie de modificări funcționale: diminuarea frecvenței mișcărilor respiratorii cu scăderea ventilației pulmonare, bradicardie, scăderea ușoară a presiunii arteriale prin scăderea volumului sanguin și vasodilatație periferică, creșterea ușoară a debitului sanguin cerebral, modificări minime în concentrația principalilor constituenți sanguini, creșterea eozinofilelor sanguine și a STH-lui, scăderea fluxului sanguin renal, ușoară hipotermie, menținerea reflexelor spinale, reducerea tonusului mușchilor scheletici etc.

În afara modificării conștiinței, în faza de somn lent se produc și importante modificări în activitatea SNC: creșterea pragului multor reflexe, posibilitatea apariției reflexelor patologice, diminuarea ușoară a reflexelor osteo-tendinoase, contracția tonică a sfincterelor vezicii urinare și anal.

Somnul cu unde rapide sau paradoxal (faza REM- rapid eye movement) alternează cu perioadele de somn lent. Denumirea respectivă se datorează faptului, că în această perioadă subiectul este foarte agitat, cu mișcări oculare și cu modificări fiziologice diferite de cele din faza de somn lent și care în ansamblu sugerează un somn superficial, deși în realitate profunzimea somnului este mai mare.

Episoadele de somn rapid apar la om la fiecare 80-120 min, sunt regulate și durează 5-30 min, fiind ceva mai scurte în prima parte a nopții, cu tendință de mărire spre dimineață. Maturizarea mai precoce a structurilor cerebrale arhaice de care depinde somnul paradoxal (trunchiul cerebral, nucleii cenușii centrali, hipotalamusul, hipocampul și sistemul limbic) explică de ce la sugar faza paradoxală a somnului este predominantă, în timp ce la adulți și bătrâni durata ei scade.

Somnul paradoxal este caracterizat electroencefalografic prin unde frecvente, (2-6 c/sec) cu voltaj redus și ocazional cu ritm alfa. Este caracteristică și apariția unor salve de unde monofazice cu frecvența 2-3 c/sec (“în dinți de ferestrău”), adesea de amplitudine foarte mare, în special în regiunile frontale, care precedă salvele sau mișcărilor rapide oculare.

În faza de somn paradoxal se constată abolirea totală a activității musculare scheletice, inclusiv a mușchilor antigravitaționali și ai cefei, modificări ale ritmului cardiac și respirator, modificări ale ECG, ușoară tendință de creștere a presiunii arteriale, vasoconstricție periferică, diminuarea motilității și creșterea secreției acide gastrice la bolnavii cu ulcere gastro-duodenale, scăderea volumului și creșterea osmolarității urinare, erecție spontană nocturnă etc.

Se susține, că somnul paradoxal se produce printr-o stimulare intrinsecă, periodică a sistemului activator ascendent, suprapus peste mecanismele naturale de somn, suficientă pentru a determina visele, însă insuficientă pentru trezirea persoanei. Somnul paradoxal poate fi desemnat și ca o expresie a unei funcții periodice de stocare a informației la nivel molecular. Incidența relativ crescută a somnului paradoxal în perioada neonatală, când procesele “plastice” ale memoriei sunt cele mai active, justifică ipoteza intervenției acestui tip de somn în procesele de memorie.

Somnul paradoxal pare să depindă de un mecanism periodic situat în punte și, în special, în nucleul reticulat caudal, constituind un “trigger” al activității neuronale tonice ascendente de angajare a cortexului cerebral și a segmentelor eferente și pare a fi identic cu cel al stării de trezire. O serie de experiențe demonstrează, că multe dintre modificările ce caracterizează componența fizică a somnului paradoxal sunt inițiate printr-o activare a nucleilor vestibulari.

Se presupune, că somnul cu unde rapide joacă un mare rol în maturizarea funcțională a SNC. Unii autori afirmă, că în timpul fazei paradoxale a somnului se produc procese reparative a proteinelor, acidului ribonucleic și a rezervelor catecolaminice.

Se mai consideră că în faza paradoxală decurg procese esențiale de consolidare a memoriei. Asume în această fază se produce și prelucrarea programei de comportament, ce-și are realizare ulterior în vise. Visele atestă, că somnul nu este o stare total lipsită de conștiință ca narcoza sau coma. În timpul viselor se aduce în lumina conștiinței experiența anterioară (din punct de vedere fiziologic visele reprezintă o trezire corticală spre lumea interioară asupra experienței proprii).

Dacă somnul este considerat ca una din formele de adaptare a organismului la factorii mediului înconjurător, evident că mecanismele serotonin- și adrenergice ale somnului joacă un rol important în procesele de adaptare în general.

Cele două modalități de somn, deși diferite comportamental, sunt intim legate între ele, în sensul că somnul lent ar acționa ca un mecanism primar de inducere a somnului paradoxal sau ca o precondiție a acestuia.

Somnul este unanim considerat ca rezultatul unei activități nervoase, dar mecanismele sale fiziologice au fost diferit interpretate: “oboseală sinaptică a neuronilor SAA, suprimarea stimulilor aferenți interoceptivi activatori, hiperactivitatea centrilor ce induc somnul (prin stimuli monotoni care nu trezesc interes, dar produc fenomenul de obișnuință), concomitent cu slăbirea activității centrilor de trezire.

S-au acumulat dovezi care pledează pentru existența unor *meccanisme sincronizatoare*, localizate în regiunea rostrală a tractului solitar și a nucleului reticular ventral adiacent. Ipoteza existenței, pe lângă sistemul reticulat activator, a unui grup antagonist sincronizator în trunchiul cerebral inferior apare astfel destul de plauzibilă, rămânând însă nerezolvat mecanismul prin care acest grup își exercită efectele, precum și interacțiunea cu SAA. O explicație simplă și atractivă ar fi aceea, că fiecare acționează de o manieră diferită asupra peacemaker-ului talamic, rezultatul final (somn sau trezire) fiind dependent de gradul relativ al activității fiecărui grup. Regiunea sincronizatoare poate opera prin inhibiția SAA de care este reciproc legată, ambele fiind influențate de sistemele cortico-reticulate, somnul sau trezirea

fiind astfel rezultatul unor interacțiuni mult mai complexe. Distrugerea experimentală a structurilor cerebrale, anterior chiasmei, sau a suprafeței orbitale neocorticale produce hiperactivitate și insomnie, iar stimularea cu frecvență joasă a acestor regiuni determină sincronizare și somn.

Mecanismele biochimice ale somnului.

Bazele biochimice ale somnului până în prezent nu sunt pe deplin definite. Este foarte probabil, că aminele biogene și, în special, serotonina, să inducă și să controleze stările de veghe și de somn. Implicarea serotoninei în “biochimia” somnului e sugerată de o serie de constatări. Astfel L-triptofanul crește faza paradoxală a somnului iar rezerpina, care produce o depleție a monoaminelor din creier, exercită efect similar.

În favoarea participării aminelor biogene în biochimia somnului pledează și următoarele constatări experimentale:

neuronii nucleilor rafeului median al trunchiului cerebral conțin cantități mari de serotonină, iar porțiunile laterale ale punții - cantități mari de noradrenalină (norepinefrină);
depleția serotoninei din creier sau blocarea farmacologică a sintezei acesteia produc o dereglare atât a somnului cu unde lente, cât și a celui paradoxal;
administrarea de 5-hidroxitriptofan (precursor al serotoninei) ameliorează somnul în insomnie;
administrarea de rezerpină – substanță ce induce depleția serotoninei și norepinefrinei în creier – produce insomnie, în timp ce administrarea de 5-hidroxitriptofan restabilește rapid somnul lent, însă nu și cel paradoxal.

În mecanismele biochimice ale somnului un rol important îi revine norepinefrinei. Astfel, drogurile prin inhibiția sintezei norepinefrinei suprimă somnul rapid, dieta bogată în fenilalanină (precursor al norepinefrinei) provoacă o tulburare atât a somnului, cât și a memoriei.

Blocarea căilor noradrenergice de către 6-hidroxi-dopa, care diminuează conținutul de noradrenalină (NA) în mezencefal, reduce starea de veghe și perioada somnului paradoxal. Amfetamina micșorează durata atât a somnului lent, cât și a celui paradoxal. Posibil, semnificația biologică a somnului constă în menținerea homeostaziei monoaminergice a creierului.

Există dovezi experimentale care pledează pentru participarea adenozei la producerea somnului. Injectarea de adenozină în ventriculul cerebral la șobolani, prelungeste durata somnului lent, pe când cafeina și alte metilxantine provoacă insomnie prin blocarea receptorilor adenozinici.

Este confirmată reciprocitatea și conexiunea sistemelor serotonin- și noradrenergice în mecanismele reglării ciclurilor veghe-somn. Astfel, inhibiția sintezei serotoninei și lezarea nucleilor trunchiului cerebral provoacă insomnie, iar lezarea fusului noradrenergic dorsal provoacă hipersomnie, însoțită cu mărirea fazei somnului paradoxal și a metabolismului serotoninei.

Deși serotonina participă în reglarea ambelor faze ale somnului, și în particular a somnului paradoxal, mecanismele de bază a acestuia sunt determinate de sistemul noradrenergic și, probabil, de sistemul colinergic, de neuroni localizați în *locus coeruleus (LC)*, de unde începe sistemul ascendent noradrenergic. Astfel, colinoliticele (atropina, hemicolina) administrate direct în LC suprimă faza paradoxală a somnului, fiind un argument în favoarea participării mecanismului noradrenergic în declanșarea somnului rapid.

În prezent, din țesutul creierului, sânge, lichidul cefalo-rahidian au fost separate substanțe, în special de natură proteică, denumite “*factori ai somnului*” (delta-factor, factorul S etc.), care provoacă somnul cu unde lente. Probabil, în faza cu unde lente a somnului se formează factori, ce activează mecanismele fazei somnului paradoxal. O dovadă a existenței factorilor umorali este și posibilitatea reglării umorale a fazelor somnului.

Aceste date privind heterogenitatea somnului de noapte ca aspect electrografic și comportamental precum și cele privind structurile și mecanismele biochimice implicate în determinarea lui au permis o sistematizare și o interpretare mai fundamentală cu problemele legate de patologia somnului.

Deregările somnului

Perturbările somnului sunt frecvent întâlnite. O privare de somn sau o dereglare a ritmului circadian poate să ducă la o deteriorare importantă a activității zilnice.

O serie de modificări intrinseci sau extrinseci (mediu, medicamente sau afecțiuni) pot conduce la apariția unor tulburări de somn sau de ritm circadian.

Tulburările somnului pot fi de ordin *cantitativ* (hiper- sau hiposomnii) și de ordin *calitativ* (parasomnii).

Deregările cantitative ale somnului.

Insomnia este o tulburare a naturii și duratei somnului. Insomnia este subdivizată în dificultățile de adormire (insomnie de adormire), treziri frecvente și prelungite (insomnie de menținere a somnului), sau dorința de a adormi în continuare în ciuda unui somn cu o durată adecvată (somn non reparator).

Etiologia insomniilor.

Cele mai frecvente cauze ale insomniilor sunt aferențele senzitive și senzoriale intense care duc la o stare de hiperexcitabilitate a sistemelor reticulate de trezire, hiperdinamismele afective corespunzătoare unor situații caracterizate prin stress, anxietate sau preocupări “intense”, utilizarea unor substanțe medicamentoase (amfetamine, psihotonice, antiserotonice de tipul paraclorfenilalaninei, cofeină, stricnină, efedrină, atropină și beladonă, fosfați, alcool etilic etc.), bolile psihice (mania, hipomania, schizofrenia, nevrozele, psihozele maniacodepresive), bolile organice ale sistemului nervos central, bolile infecțioase și febrile, patologiile endocrine (hipertiroidism), bolile organice generale etc.

Patogenia insomniilor.

Mecanismele fiziopatologice responsabile de producerea insomniilor rezidă, probabil, în modificările excitabilității formațiunii reticulare și a structurilor hipogene (lezarea lor traumatică, tumori, infecții). Acestea li se adaugă unele tulburări biochimice interesând monoaminele cerebrale, care,

generate în exces produc o stare de hiperexcitabilitate a structurilor ”vigilizante” sau alterează inducerea somnului lent din cauza deficitului de serotonină.

Tipurile de insomnii.

Insomnia de scurtă durată apare pe parcursul a câteva zile până la trei săptămâni. *Insomnia de lungă durată* sau cronică durează luni și ani și prezintă reflexul obișnuit al unei situații psihiatrice sau medicale cronice, utilizării unor medicamente sau o tulburare de somn primară.

Din cele mai importante din punct de vedere clinic tipuri de insomnii vom menționa următoarele.

Insomnia psihofiziologică este o tulburare de comportament în care subiectul e preocupat de faptul că nu poate adormi în timpul nopții. În acest caz, tulburarea de somn este declanșată de un eveniment afectiv generator de stress. Acești pacienți adorm mai ușor la ore neobișnuite sau atunci când se află în afara locului lor obișnuit.

Insomnia extrinsecă (tranzitorie, situațională) poate surveni după o schimbare de mediu înainte sau după un eveniment vital important, o boală, un accident profesional, un examen etc. Se manifestă prin creșterea perioadei de adormire, treziri repetate sau trezire matinală precoce.

Insomnie de altitudine se întâlnește în condiții de hipobarie și se manifestă prin treziri frecvente după adormire, durata somnului fiind păstrată.

Insomniile viscerale. După cauzele cele mai frecvente ele pot fi digestive (în sindroame dispeptice sau dureroase - ulcer, crize gastrice, constipații), cardiace (prin dispnee de decubit în insuficiențele cardiovasculare, crize de angor sau de astm cardiac), pulmonare (astmul bronșic), urinare (nefrite cronice, nicturie, adenome de prostată cu polakiurie).

Insomnii organice cerebrale din arteriopatii, tumori, debutul unor meningite, sifilisul nervos, coreea acută gravă.

Insomnii endocrine- boala Basedow, discriinii cu hipersimpaticotonie.

Insomnii nevrotice: constituie varietatea etiologică cea mai frecventă. În acest grup se încadrează o mare parte a așa-ziselor “insomnii esențiale”. Sunt determinate îndeosebi de nevrozele obsesionale, obsesivo-fobice, anxioase și depresive.

Insomnii psihotice. Se manifestă în deosebi în cadrul psihozelor acute de tip maniacal, delirant sau confuzional. Electroencefalografic se remarcă

importante fenomene de dezorganizare a somnului. O insomnie în aceste cazuri poate preceda o apropiată reacutizare a simptomatologiei.

Insomnii în cursul toxicomaniilor (prin droguri psihotrope, încetarea administrării de hipnotice etc).

Insomnii prin intoxicații medicamentoase cu digitală, salicilați, efedrină.

Insomnii prin consum exagerat de cafea și ceai.

Hipersomniile reprezintă un exces de somn, care diferă de cel normal prin durată, profunzimea și bruschețea apariției. Hipersomnia trebuie diferențiată de starea comatoasă prin caracterul reversibil al somnului. Dualității formelor de somn îi corespunde și o dualitate a hipersomniilor, unele corespunzând fazei de somn lent, iar altele fazei de somn rapid.

Tipurile de hipersomnii

Din punct de vedere fiziopatologic, se deosebesc hipersomnii simptomatice (secundare) și hipersomnii paroxistice (narcolepsia, catalepsia), continue și funcționale, ce diferă de somnul normal prin durată și profunzime.

Hipersomnia simptomatică (idiopatică) apare într-o serie de boli cerebrale organice, precum encefalita, encefalopatiile toxice sau metabolice, tumori, accidente cerebrale vasculare sau leziuni traumatice. Spre deosebire de comă, din care pacientul nu poate fi trezit, în hipersomnia simptomatică somnul este discontinuu

Patogenia hipersomniei simptomatice depinde de factorul ce o provoacă. Astfel, în hipersomniile simptomatice din cursul encefalopatiei hepatice (encefalopatia porto-cava din ciroze, tumori hepatice, hepatite etc.) apariția simptoamelor și a stării de somnolență este atribuită unor substanțe toxice rezultate din alterarea funcționalității hepatice. Dintre acestea, mai cunoscut este amoniacul, care unindu-se cu acidul alfa-cetoglutaric blochează ciclul Krebs, perturbând astfel metabolismul oxidativ al celulei nervoase și întârziind conducerea sinaptică prin inhibiția colinesterazei.

Hipersomniile din encefalopatia respiratorie (insuficiența respiratorie cronică, sindromul Pickwick etc.) au la bază un mecanism fiziopatologic complex. Creșterea rezistenței cutiei toracice și a plămânilor, obezitatea excesivă mediastinală și diafragmală împiedică excursurile respiratorii provoacă hipoventilație alveolară, însoțită de hipercapnie. La rândul său, hipercapnia

provoacă diminuarea tonusului neuronilor structurilor implicate în mecanismul de trezire și duce la o stare de somnolență permanentă superficială.

Hipersomniile simptomatice sunt întâlnite și în cadrul unor boli endocrine, mai ales, în insuficiența corticosuprarenaliană, în hipotiroidie etc.

Unele afecțiuni psihice sunt însoțite de așa numitele “hipersomnii psihogene” manifestate prin somnambulism, anxietate, schizofrenie, isterie, etc.

Tumorile cerebrale pot produce hipersomnii atât prin afecțiunea directă a structurilor nervoase implicate în mecanismul producerii somnului, cât și prin hipertensiunea intracraniană.

Hipersomniile în bolile vasculare cerebrale prezintă consecința unor tulburări de irigare a regiunilor antrenate (talamus, subthalmus, regiunile pedunculare și diencefalice).

Hipersomniile funcționale includ hipersomniile în care nu se poate evidenția nici o cauză organică generatoare a excesului de somn. Odată cu individualizarea celor două forme de somn s-au creat premise pentru diferențierea unor hipersomnii funcționale, ce corespund somnului lent, de altele ce corespund somnului paradoxal (narcolepsia). Sunt descrise unele hipersomnii simple “esențiale” (diurne sau nocturne) în care somnul, deși durează mult, nu este însoțit de alte manifestări clinice sau anomalii bioelectrice.

Hipersomniile funcționale pot dura câteva ore, zile, chiar săptămâni și pot să apară la intervale de o lună până la câțiva ani. Alte hipersomnii funcționale sunt însoțite de tulburări ale respirației, așa-numita *apnee de somn*.

Cea mai importantă formă individualizată clinic este sindromul narcoleptic. **Narcolepsia** este definită ca un sindrom de origine necunoscută, caracterizat prin anomalii ale somnului, incluzând somnolența diurnă exagerată, somn nocturn patologic și manifestări anormale ale somnului REM; ultimele apar sub forma instalării bruște a somnului REM și a corelatului proceselor inhibitorii caracteristice, cataplexia și paraliziiile de somn; somnolența diurnă, cataplexia și, mai rar, paraliziiile de somn și halucinațiile hipnagogice sunt simptomele majore ale bolii.

29.7. Dereglările conștiinței

Conștiința desemnează o stare corticală particulară, caracterizată printr-o sensibilitate specială, individuală, la stimuli interni sau externi, marcând o conștientizare a persoanei proprii și a mediului ambiant. Conștiința reprezintă un aspect al funcționării creierului, este deci un fenomen nervos, propriu organismelor posesoare de sistem nervos central bine dezvoltat, devenind progresiv mai complexă pe

măsura dezvoltării filogenetice și atingând gradul maxim la om odată cu apariția limbajului – fenomen esențial, care a contribuit la dezvoltarea ei.

Sunt definite trei niveluri ale conștiinței:

a) conștiința elementară, care asigură nivelul de veghe, de vigilență, de prezență temporo-spațială (al cărei substrat neurofiziologic este prezent atât la om, cât și la animale);

b) conștiința operațional-logică în care procesele intelectuale, perceptuale și de gândire au coerență și reflectă realitatea în mod real;

c) conștiința axiologică, de opțiune pentru anumite valori în funcție de criteriile sociale.

Conștiința presupune *percepție* (reflectarea în SNC a evenimentelor din lumea înconjurătoare), *memorie* (un stocaj și destocaj continuu de informații asupra evenimentelor interne sau externe), *integrare gnostică*, *atenție*, *activitate volițională*, *afectivitate etc.* Nivelul conștiinței depinde de nivelul de excitabilitate cerebrală, impunând sistemului nervos inițial starea de veghe.

Prin urmare, conștiința desemnează funcția de sinteză integrativă a întregului sistem nervos, care pe fundalul stării de veghe, integrează mesajele parvenite prin aferențele senzitivo-senzoriale din mediul extern sau intern al organismului.

Aspecte morfo-funcționale.

Conștiința implică existența și funcționarea unui complex de sisteme aferente senzitivo-senzoriale și a unor centri coordonatori, flexibili funcțional, care înregistrează, transformă în mesaj și coordonează efectele stimulilor. La nivelul centrilor mesajele capătă o anumită semnificație, sunt integrate, iar răspunsurile sunt ulterior îndreptate pe căi eferente.

Există patru formațiuni nervoase importante responsabile de activarea și de trezirea corticală, respectiv de întreținerea stării de veghe:

- formația reticulară a trunchiului cerebral (îndeosebi din mezencefal, constituind sistemul activator ascendent (SAA), care deține rol fundamental în menținerea stării de veghe, fără de care discriminările senzitivo-senzoriale, ca și efectele eferente adecvate, ar fi imposibile;

- talamusul nespecific, cuprinzând sistemul de proiecție difuz talamic (S.P.D.T.);

- hipotalamusul posterior care ca și S.P.D.T. face parte de asemenea din formația reticulară;

- scoarța cerebrală și, în special allocortexul, rinencefalul, sistemul limbic, cornul Ammon, hipocampul și amigdala.

Sistemele de conducere a excitanților către cortexul cerebral se subdivizează în:

- sistemul specific, ale cărui căi primesc impulsuri nervoase numai de la un anumit tip de receptori specializați, conducându-le ulterior pe căi pansinaptice, cu viteză mare și proiectându-le în mod localizat pe ariile corticale specializate ale analizatorului respectiv;

- un sistem nespecific, din care face parte și formația reticulară pe ai cărei neuroni converg impulsuri care insinuează informații multisenzoriale și care sunt conduse pe căi multisinaptice cu viteză mai mică și sunt proiectate difuz pe întreg cortexul.

Fluxul continuu al impulsurilor reticulare ascendente menține o depolarizare a neuronilor cerebrali și această depolarizare subliminară, care pune scoarța în stare de veghe sau de alertă, facilitează acțiunea impulsurilor senzoriale și asociative specifice.

Un nivel normal al conștiinței este funcție de activare a emisferelor cerebrale de grupele neuronale, având sediul la nivelul S.R.A. din trunchiul cerebral. Toate aceste elemente, precum și interconecțiunile lor trebuie să rămână intacte pentru ca starea de conștiință să fie normală.

Formațiunile centrale pentru a funcționa normal au nevoie de anumite condiții: integritate anatomică, activitate metabolică normală (oxigenare corespunzătoare, metabolism glucidic intracelular normal etc.), homeostazia hidro-electrolitică și acido-bazică etc. În cazul în care una sau mai multe din

aceste condiții nu sunt asigurate, se produc alterări ale funcției formațiunilor centrale integrative, având drept urmare tulburări ale stării de veghe până la pierderea cunoștinței.

Deregările de conștiință.

Etiologia. Diverși factori pot induce dereglări de conștiință sub aspecte diferite, de la tulburări ușoare – cum ar fi stările de agitație, obnubilare, letargie, până la abolirea completă a acesteea în starea de comă.

Factorii etiologici se pot grupa în *primari* (acționează direct asupra SNC - traume, infecții, intoxicații exogene cu toxine neuro- și psihotrope, dereglări cerebrovasculare și de lichid cefalorahidian, neoplazii) și *secundari* (procese patologice extracerebrale cu implicarea ulterioară a structurilor nervoase - insuficiența respiratorie, circulatorie, hepatică, renală, dereglări endocrine, metabolice etc).

Patogenia este determinată atât de caracterul factorului patogen, cât și de particularitățile morfo-funcționale ale structurilor nervoase implicate în procesul patologic.

Astfel, în afecțiunile *primare* ale SNC drept factor patogenetic se pronunță diminuarea debitului sanguin cerebral, care ulterior induce dereglarea metabolismului neuronal și glial.

În afecțiunile *secundare* ale SNC mecanismele patogenetice sunt multiple (hipoxia și hipercapnia, hiperamoniemia, alcaloza, intoxicația cu produși nedetoxicați, tulburări electrolitice grave etc.).

Clasificarea dereglărilor de conștiință.

Alterările de conștiință se clasifică în cele de scurtă și lungă durată.

Din alterările de conștiință de scurtă durată fac parte lipotimia și sincopa.

Lipotimia (leșinul) reprezintă o tulburare parțială a conștiinței indusă de un șir de factori, precum ortostațiunea, mediul ambiant inadecvat, tensionare psihică etc. Persoana amețește, devine palidă, prezintă epigastralgii, sialoree, diaforeză, tulburări vizuale etc.

Sincopa (din grecescul *synkoptein* - a tăia) este o scurtă pierdere de conștiință ce rezultă dintr-o scădere acută a fluxului sanguin cerebral, cu suprimarea totală a funcțiilor vitale, consecință a insuficienței activității cardiace, respiratorii și suprimării irigației cerebrale. Durează câteva secunde până la minute. Bolnavul cade brusc, este inert, hipoton, pulsul slab, aritmic, zgomotele cardiace slabe, presiunea arterială foarte scăzută. La ieșirea din sincopă prezintă amnezie pentru perioada crizei.

Cauzele sincopelor sunt extrem de variate, dar mecanismul patogenic este comun – reducerea aportului de oxigen la nivelul SNC cuplată cu insuficiența mecanismelor compensatorii, datorită fie unei reduceri reflexe a întoarcerii venoase la inimă, fie răspunsului inadecvat al inimii la necesități crescute care cer o creștere a debitului cardiac.

Sincopele se clasifică în *cardiace* (în aritmii, ateroscleroză coronariană obstructivă, tumori atriale (mixoame) și trombozele valvelor, stenoze orificiale și boli congenitale ale cordului), *vasodepresoare* (emotive și reflexe), *posturale* (hipotensiunea ortostatică) și a.

Din alterările de conștiință de lungă durată fac parte obnubilarea, soporul, stuporul, coma.

Obnubilarea cunoștinței reprezintă reducerea stării de veghe și vigilenței, care poate include *hiperexcitabilitate și iritabilitate* ce alternează cu o *stare de somnolență* (implicând dereglări de atenție).

Soporul reprezintă o obtuzitate sau lentoare mintală, o reducere ușoară până la moderat a stării de alertă, acompaniată unui interes scăzut față de mediul ambiant.

Stuporul este o stare de somn profund sau o stare de areactivitate comportamentală similară, în care subiectul poate fi trezit numai prin stimuli puternici și repetați.

Coma reprezintă un sindrom clinic caracterizat printr-o gravă perturbare cantitativă a conștiinței cu alterarea profundă a funcțiilor de relație și păstrarea până la un anumit grad a celor vegetative (respirația, circulația).

Deși această stare clinică de gravitate extremă se aseamănă cu somnul, ea se particularizează prin aceea, că în comă pacientul devine areactiv la stimuli de orice natură.

Etiologia. Deseori coma survine după o criză epileptică, hemoragie subarahnoidiană, supradozare medicamentoasă, diabet etc.

Fiziopatologia comei se bazează fie pe o distrucție mecanică a teritoriilor cheie din trunchiul cerebral sau a cortexului (coma anatomică), fie pe o dereglare globală a proceselor metabolice cerebrale (coma metabolică).

Medicamentele depresoare a SNC, anestezice și unele toxine endogene pot produce o comă prin inhibiția simultană a sistemului reticularascendent (SRA) și a cortexului cerebral.

Mecanismele fiziopatologice de producere a sindromului comatos variază în funcție de etiologie și localizarea leziunilor cerebrale. Din acest punct de vedere există trei categorii majore de comă:

- come toxico-metabolice (afectarea globală a metabolismului cerebral);
- come prin leziuni supratentoriale;
- come prin leziuni subtentoriale.

De exemplu, în *coma uremică*, prevalează intoxicația organismului cu produși azotați (uree, creatinină, acid uric), la care se adaugă tulburări grave ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic, hiperkalemie etc.

În *coma hepatică* pe prim plan se situează hiperaminoacidemia, hiperamoniemia, alcaloza, hipoxia cerebrală. Acțiunea toxică a amoniacului asupra țesutului nervos s-ar datora acțiunii nefavorabile asupra proceselor funcționale prin blocarea acidului alfa-cetoglutaric, acidului glutamic și sustragerea ATP, necesar altor procese funcționale ale celulei nervoase. Astfel, comele hepatice sunt produse deci: de trecerea în circulația generală a produșilor de digestie intestinală nedetoxificați de ficat, de tulburări electrolitice grave, exces de proteine alimentare, prezența unui aldosteronism cu tendința la retenție hidrică și edem cerebral.

În *coma diabetică* se instalează un dezechilibru hidro-electrolitic, realizându-se în final o hipertonie plasmatică, hemoconcentrație accentuată și deshidratare celulară. Deshidratarea este produsă prin glucozurie și poliurie și implică creșterea corpilor cetonic în sânge, cu majorarea concentrației radicalilor acizi. Cetoacidoza diabetică asociată tulburărilor hidro-electrolitice determină grave tulburări metabolice la nivelul SNC, prin perturbarea echilibrului de membrană celulară, prin ieșirea ionilor de potasiu din celulă și influxul 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 ar împiedica utilizarea glucozei celulare prin inhibarea penetrației ei intramitocondriale-fenomen ce constituie rezultatul tulburărilor ionice, care antrenează, la rândul lor, un edem mitocondrial. Se încearcă explicarea tulburărilor neurologice din coma diabetică prin concentrația crescută de GABA, care ar determina o inhibiție directă a transmiterii neuronale.

Coma eclamptică (toxicăză gravidică sau pseudouremia) se realizează prin creșterea bruscă a presiunii intracraniene în edem cerebral și ischemie, vasoconstricție arterio-venoasă, care duce la stază, cu creșterea permeabilității și edem. Se produce în acest fel o jenă în circulația lichidului cefalorahidian și în interiorul sistemului nervos central, cu tulburări de nutriție a celulelor nervoase. În cazul dat, coma se accentuează și prin instalarea insuficienței renale.

În *coma prin procese expansive intracraniene* se produc fenomene de focar, asociate cu un sindrom de hipertensiune intracraniană, și semne de compresiune ale trunchului cerebral - anizocorie cu midriază și tulburări cardio-respiratorii grave.

Ca mecanism etiopatogenetic în *coma din insuficiența respiratorie* se particularizează hipercapnia.

În *comele tireotoxice*, în urma măririi consumului celular de oxigen sub efectul excesului catecolaminic și tiroxinic, se crează tulburarea metabolismului celular, cu acidoză plasmatică și transmineralizare, o suferință celulară generalizată cu predominanță cardiacă și nervoasă (hipotalamică și corticală).

În patogenia *comelor vasculare cerebrale* (hemoragia, ischemia, embolia cerebrală și encefalopatia hipertensivă) se pronunță diminuarea debitului 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.

Decesul cerebral este starea în care toate funcțiile cerebrale, inclusiv cele corticale, subcorticale și ale trunchiului cerebral sunt ireversibil pierdute, cu pierderea ulterioară a controlului asupra centrilor inferiori responsabili de a coordona respirația și cu absența activării cortexului cerebral prin căile reticulare ascendente.

Etiologia: traumatismul craniocerebral, hemoragia intracraniană spontană (anevrism, hemoragie hipertensivă). Celelalte cazuri de moarte cerebrală sunt secundare ineficienței tratamentului într-o gamă de boli neurologice (tumori, infecții) sau după eșecul resuscitării cardiopulmonare în cazurile morții provocate de cauze extracraniene.

29.8. Dereglările activității nervoase superioare. Nevrozele.

Nevroza, potrivit concepțiilor contemporane, se determină ca o boală, condiționată de situația conflictuală psihogenă acută sau cronică extraordinară în urma tulburării interrelațiilor umane, ce se manifestă cu precădere prin dereglarea funcțiilor sistemelor emotiv, vegetativ și endocrin.

Nevroza se caracterizează prin reversibilitatea dereglărilor patologice, independent de vechimea procesului, prin specificitatea manifestărilor clinice cu dominarea perturbărilor emoțional afective și somatovegetative, prin păstrarea atitudinii critice a pacientului față de boală. Particularitățile tabloului clinic al nevrozei depind nu numai de caracterul situației conflictuale și emotive, dar și de personalitatea individului, specificând diverse variante clinice.

Etiologia nevrozelor.

În prezent e acceptată concepția unei etiologii multifactoriale a nevrozelor. Diversitatea factorilor etiologici se poate grupa în trei categorii: biologici, sociali, psihogeni. Fiecare din factorii etiologici deține ponderea respectivă în instalarea unui anumit tip de nevroză.

Nevroza se consideră ca reacție la amploarea stressului psihosocial, proporțională cu poziția socială a individului. Patogenitatea circumstanțelor vitale se manifestă doar în combinație cu atitudinea individului față de ele. Astfel, patogenia nevrozei este o reacție la stress a unui psihic vulnerabil, cu un conflict interior dureros, la persoanele neantrenate sau depășite ca poziție socială și pregătire, de răspunderile sociale mereu în creștere.

Patogenia nevrozelor.

Conceptul neurodinamic al nevrozelor prezintă prima încercare de a explica mecanismele de formare a nevrozelor, bazându-se pe conceptul lui I.Pavlov despre tipurile activității nervoase superioare. Astfel, prin nevroză se subînțelege dereglarea de lungă durată a activității nervoase superioare provocată de supraîncordarea proceselor nervoase din scoarța cerebrală sub acțiunea excitanților neadecvați ai mediului ambiant. Tipul activității nervoase superioare deține rolul de substrat care fie că predispozează, fie că împiedică dezintegrarea proceselor nervoase (neurastenia apare la indivizii cu tipul slab dezechilibrat sau puternic; isteria - la indivizii cu prevalarea subcortexului etc).

Conform acestui concept, la baza activității nervoase superioare stă corelarea a trei sisteme: subcortexul (instinctele), sistema de semnalare corticală, care reflectă lumea înconjurătoare și sistema de semnalare, care asigură interacțiunea individului cu sfera socială. Pentru nevroze este caracteristică dezintegrarea activității sistemelor respective și a interrelațiilor dintre ele, ce își găsește exprimare într-o diversitate de forme clinice.

Studiile neurofiziologice contemporane au permis aprofundarea concepțiilor lui I.Pavlov despre mecanismele patogenetice ale nevrozelor. Datorită lor a fost elucidat rolul formației reticulare în determinarea substratului morfologic al acțiunilor asupra scoarței cerebrale din partea regiunilor subcorticale, au fost explicate mecanismele corelației dintre dereglările activității nervoase superioare și tulburările vegetativ-endocrine.

În patogenia nevrozelor un rol important îl dețin două mecanisme fiziopatologice: activarea sistemelor aferente și eferente ale creierului și dezechilibrul activității integrative ale creierului, îndeosebi al complexului limbico-reticular, ce posibil determină tipul nevrozei. Astfel, patologia complexului hipotalamus – regiunea frontală a scoarței cerebrale induce nevroza isterică sau cea obsesivă, pe când disfuncția complexului hipocamp-amigdală provoacă neurastenia.

La baza formării *nevrozelor experimentale* drept factor patogenetic servește următoarea triadă “informațională”:

1. necesitatea prelucrării unui volum mare de informație;
- deficitul de timp predispus creierului pentru prelucrarea informației respective;
- nivelul înalt al motivației.

È necesar de menționat, că nevrozele experimentale și cele clinice nu sunt identice - nevrozele experimentale servesc doar drept model al celor clinice și sunt predestinate pentru determinarea legităților biologice ale dereglărilor nevrotice.)

Conceptul neurochimic al nevrozelor se bazează pe teoria lui H. Selye despre stres, îndeosebi cel emotiv, determinând nevroza drept model de stres emoțional cronic. Examenul biochimic relevă perturbări cantitative esențiale ale catecolaminelor, în special al adrenalinei și noradrenalinei, la indivizii cu nevroze. Caracterul schimbărilor metaboliților și predecesorilor acestora

depinde de tipul nevrozei. Astfel, cel mai jos nivel al dopaminei a fost stabilit în neurastenie, pe când la bolnavii cu obsesii nivelul catecolaminelor depășește cel normal.

Un mare rol în patogenia nevrozei i se atribuie *complexului hipotalamus-hipofiză-suprarenale*, care participă în menținerea homeostazei fiziologice și emoționale. La indivizii cu nevroze se apreciază o diminuare cantitativă a glucocorticoizilor și creșterea nivelului mineralocorticoizilor. Se presupune, că hipersecreția îndelungată a catecolaminelor sub acțiunea factorilor stresanți în cadrul nevrozelor induce micșorarea funcției sistemului hipofizar suprarenal, datorită secreției excesive a hormonului adrenocorticotrop.

În patogenia nevrozelor se implică și structurile serotoninergice ale hipotalamusului și a mezencefalului (nivelul serotoninei crește doar în stresul de scurtă durată, pe când în cel îndelungat activitatea sistemului enterohromafin rămâne pe parcurs stabilă).

În procesele de activare aferentă a scoarței paralele cu mecanismele adrenergice se implică și cele colinergice. Experimental s-a determinat o disociere a mediatorilor în neurastenie: nivelul excreției catecolaminelor crește, pe când cel al acetilcolinei se micșorează. Nevrozele obsesive se caracterizează printr-un paralelism al activității cuplului acetilcolină-adrenalină.

Un rol determinant în patogenia reacțiilor vegetative în cadrul nevrozelor i se atribuie histaminei- substanță cu acțiune preponderent parasimpatică, care se include în mecanismele nervoase centrale și periferice. Histamina crește sinteza acetilcolinei, concomitent inhibă activitatea colinesterazei.

Investigările biochimice relevă unele dereglări ale proceselor metabolice la bolnavii cu nevroze, în particular al metabolismului glucidic, lipidic, al sărurilor minerale și al celui energetic. Astfel, s-a stabilit o reactivitate mărită a sistemelor ce reglează nivelul glucozei în sânge, o tendință spre hipocaliemie, hipofosfatemie, hipernatriemie însoțită de eozinofilie, hipoholesterinemie, activarea peroxidării lipidelor, diminuarea proceselor anaerobe, însoțită de creșterea celor aerobe ale metabolismului energetic, ultima fiind considerată drept reacție de adaptare survenită în urma deminuirii proceselor metabolice din scoarța cerebrală la indivizii cu nevroze.

În nevroze se relevă tendința de creștere a concentrației bazale în plasmă a alfa- și gama –endorfinei, îndeosebi în neurastenie și nevroza obsesivă.

În patogenia nevrozelor se proeminează o corelare bine determinată între starea funcțională a SNC și nivelul activității sistemelor hipofizar-adrenale, simpato-adrenale, enterocromafine, al glandei tiroide, etc., care în mare măsură determină complexitatea reacțiilor biologice în această patologie. Astfel, stresul psihoemoțional, care servește drept cauză patogenetică a nevrozei, inițiază atât dereglări funcționale ale sistemului nervos central, cât și morfologice: destrucție membranală, degenerarea neuronală, dereglări microcirculatorii locale etc.

Dependența stării emotive, funcțiilor vegetative și endocrine de starea funcțională a complexului limbico-reticular, a hipotalamusului și a altor structuri ale creierului este indiscutabilă.

Dereglările funcțiilor hipotalamusului și ale regiunilor din vecinătatea lui provocate de anumite cauze, provoacă o dezintegrare monotipică a activității sistemelor emotive, vegetative și endocrine. În cazul, în care aceste dereglări survin consecutiv unei situații conflictuale, acestea sunt considerate de *natură nevrotică*, iar dacă sunt postinfecțioase sau posttraumatice se consideră de *tip nevrotic*. În ambele cazuri tabloul clinic constă din îmbinarea simptomelor de labilitate emotivă și vegetativă cu dezechilibrul endocrin.

Atât stările de natură nevrotică, cât și cele de tip nevrotic sunt însoțite, de regulă, de manifestări secundare de insuficiență de atenție, memorie, de epuizarea psihică, toate fiind incitate de reducerea funcțiilor complexului limbico-reticular, ce activează scoarța cerebrală.

Nevroza reprezintă o dereglare psihogenă a activității complexului limbico-reticular, care apare la dezintegrarea funcțiilor sferelor emotive, vegetative și endocrine. Această dereglare este mai accentuată în cazul, în care trauma psihică a fost precedată de boli, intoxicații sau pe teren genetic nefavorabil.

Conținutul sindroamelor neuropatologice în caz de nevroze este determinat de nivelul formațiunilor SNC ce intră în componența *sistemelor patologice*.

Pentru majoritatea nevrozelor e caracteristică și dereglarea funcțiilor viscerelor. Anume acest proces de “dizreglare” e considerat ca fiind primordial în patogenia tuturor dereglărilor SNC, și în particular a nevrozelor. Chiar și în cazul, în care dereglările nevrotice apar în urma afectării nemijlocite a

structurilor nervoase, în mecanismele lor patogenetice se includ perturbări ale proceselor neurochimice și biofizice.

Astfel, dereglările nevrotice prezintă o patologie dizreglatorie a sistemului nervos, care se manifestă la diferite niveluri de organizare morfo-funcțională prin mecanisme patogenetice proprii nivelului respectiv. Aici pot fi menționate următoarele: dereglarea proceselor membranare și funcției canalelor ionice, interacțiunea mesagerilor secundari în sistemul semnalizării intracelulare, perturbarea transmiterii informației, dereglarea sintezei, stocării și recepționării substanțelor, care realizează interacțiunea intercelulară.

Un rol important în patogenia nevrozelor revine particularităților genotipului și dereglărilor proceselor genomice ale neuronului (supresia și expresivitatea genelor, apariția genelor recombinante etc.).

Factorii genetici dețin un rol important în producerea nevrozei anxioase și a celei obsesionale; ei sunt insignifianți în depresiunile nevrotice, isteria de conversiune și tulburările de tip fobie simplă. Conform ultimelor date, din tulburările anxioase numai anxietatea generalizată ar avea un substrat genetic neimportant, pe când forma panică și agrofobia conțin în patogenia sa un factor ereditar important.

Ca consecință sau expresie a patologiei dizreglatorii a SNC, inclusiv a nevrozelor, poate fi menționată ieșirea de sub control a structurilor nervoase, hiperactivarea neuronilor, formarea “generatorilor excitației patologice mărite” și a sistemelor patologice. Astfel, în cadrul nevrozelor se formează sisteme patologice, în care în calitate de verigă definitivă evoluează un organ visceral concret, dereglarea funcției căruia determină tabloul clinic al sindromului neurovisceral.

Simptoamele neurosomatice ale nevrozei pot anticipa cele psihonevrotice și persista după dispariția clinică a acestora.

În patogenia nevrozei se evidențiază două forme de dereglare a activității creierului: tulburări cauzate de *astenizarea* sistemului nervos și tulburări cauzate de funcționarea *sistemei patologice*. Un rol important se atribuie insuficienței funcționale a proceselor nervoase, perturbării metabolismului, influențelor patogene exo- și endogene. Nevroza poate fi expresia diminuării funcționale a sistemelor fiziologice, sub acțiunea sistemelor

patologice, care pot provoca fie o inhibiție radicală a structurilor nervoase, fie abolirea funcțiilor acestora.

Orice sindrom nevrotic reprezintă o exprimare concretă a dereglărilor activității nervoase superioare și a comportamentului. La indivizii cu tipul inert al activității nervoase superioare un excitant emoțional sau biologic poate provoca dereglări profunde și persistente în sfera psiho-emoțională. Aceleași dereglări survin și la indivizii cu tipul labil al activității nervoase superioare, doar în cazurile influențelor psihotraumatizante cronice.

Se presupune formarea unor determinante patologice atât în sfera sistemului nervos central, cât și în comportamentul psihic, activate de stimuli specifici, ce au provocat formarea acestora.

S-a elaborat și ipoteza existenței în creier a “*punctului de veghe*”, care reprezintă o formațiune a creierului de o excitabilitate selectivă avansată și care apare sub acțiunea unor excitanți de situație, având rol de mecanism declanșator al procesului patologic în SNC. Aceste “puncte de veghe” se pot forma în creier în diverse situații, dar dispar odată cu lichidarea acțiunii stimulilor ce le-au generat. În cazul când “punctele” persistă timp îndelungat și provoacă reacții, ce nu mai corespund necesităților organismului și situației respective, ele î-și asumă rolul determinantelor sistemelor patologice a comportamentului neadekvat sau patologic.

Clasificare nevrozelor.

Se disting următoarele forme principale de nevroze: forma *astenică* (neurastenia, psihastenia), *isterică* (isterio-neurastenia) și *obsesivă*. Această clasificare a nevrozelor este în conformitate cu conceptul lui I.P.Pavlov despre tipurile activității nervoase superioare la om:

- puternic, neechilibrat, mobil; corespunde temperamentului coleric;
- puternic, echilibrat, mobil; corespunde temperamentului sanguinic;
- puternic, echilibrat, inert; corespunde temperamentului flegmatic;
- slab, neechilibrat; corespunde temperamentului melancolic.

Ca parametri ai activității nervoase superioare servesc capacitatea consolidării reflexului condiționat, expresivitatea și trăinicia lui, forța inhibiției interne și externe, viteza iradierii și concentrației proceselor de excitație, gradul flexibilității la influențe psihice patogene.

În compartimentul nevroze sunt incluse și astfel de forme nozologice cum ar fi enurezisul, crampele profesionale, ticul nervos, situații nevrotice particulare.

Nevroza astenică (neurastenia) a fost descrisă de medicul american Gh. Bard (1869) ca o boală, ce apare în urma unei lupte supraîncordate pentru existență. Actualmente neurastenia se consideră una din formele fundamentale de nevroză. Ea apare mai frecvent la persoanele cu tip nervos echilibrat în urma supraîncordării proceselor nervoase fundamentale (excitației sau inhibiției), provocate de excitanți cu forță exagerată sau la acțiune îndelungată sau din cauza alternării rapide a acțiunii factorilor excitativi și celor inhibitori (“ciocnirea” proceselor de excitație și inhibiție).

Deoarece inhibiția activă internă este un proces mai fragil și mai vulnerabil, ea se afectează în primul rând. În acest mod, esența patofiziologică a nevrozei astenice constă în predominarea proceselor de excitație asupra inhibiției atenuate. Din această cauză tabloul clinic al maladiei se manifestă prin excitabilitate exagerată, iritabilitate, irascibilitate.

Neurastenia este provocată mai frecvent de situații conflictuale persistente, ce duc la o suprasolicitare emotivă îndelungată, deși poate fi și consecința unui stres emotiv acut. Factorii, ce provoacă boala sunt foarte diferiți: situații nefavorabile familiare sau profesionale, sărăcia materială, ruina stereotipului vital, neîncrederea în ziua de mâine, emoțiile negative etc.

Baza clinică a sindromului neurastenic o constituie excitabilitatea exagerată și epuizare ușoară, ce se manifestă prin impulsivitate, hipersenzitivitate la durere, lumină, excitanți tactili și auditivi, percepere acutizată a impulsăției din țesuturi și organe, care provoacă parestezii sau sinestezii în cutia toracică, în abdomen sau în alte organe viscerale, fiind diagnosticate ca nevroze cardiace cardiovasculare, intestinale etc. Este caracteristică și cefaleea cu caracter constrictiv (“simptomul de casă” descris de Hipocrate), labilitatea emotivă și vegetativă, hiperreflexia, dermografism modificat, hiperestezie totală, distragere, epuizare exagărată, scăderea potenței sexuale, frigiditate și dismenoree.

Nevroza isterică (isterio-neurastenia) este cunoscută din antichitate, termenul “isterie” aparținând filozofului antic grec Platon.

I. Pavlov considera, că această formă de nevroză apare la indivizii cu tip “artistic” și activitate corticală slabă.

Manifestările isteriei pot fi apreciate ca o particularitate de “refugiu” în boală sau a un “deșeu” involuntar apărut în starea agravată a bolnavului, stimulat de cei din jur prin compătimire și atenție exagerată. Persoanele cu isterie percep boala cu o “plăcere condiționată”, și nu doresc să se trateze. Pe fundalul creșterii lăbilității emotive și vegetative sunt posibile diverse tulburări funcționale, ce pot imita forme de patologie organică. Bazându-se pe cunoștințele dobândite și pe comportările altor bolnavi, istericii reproduc cu succes tabloul clinic al diverselor boli cu procese distructive în sistemul nervos și în alte organe și țesuturi (“marea simulantă”).

Manifestările isteriei survin atât în urma consolidării și amplificării diverselor tulburări funcționale primare neisterice, cât și sub influența mecanismului de sugestie și autosugestie conform închipuirilor bolnavului despre simptomele unei sau altei boli imitate de el. Bolnavii au o “plăcere și dorință condiționată”. Caracterul acestor închipuiri în limite mari poate condiționa o variabilitate neobișnuită a tabloului clinic al neurozei. Cu toate acestea, isteria ce caracterizează și prin particularități specifice: bolnavii se poartă demonstrativ și în același timp se crează impresia că pentru ei manifestările bolii sunt neînsemnate. Ei se supun foarte ușor autosugestiei, ce condiționează diversitatea tabloului clinic. Deseori e posibilă și sugestia conștientă sau inconștientă ce vine de la medic sau de la cei ce-l înconjoară.

Multitudinea manifestărilor clinice include dereglări vegetative, de motilitate, sensibilitate și ale activității nervoase superioare. Accesele isterice se caracterizează printr-un polimorfism deosebit și apar, de regulă, în prezența apropriaților, medicilor și niciodată nu sunt precedate sau însoțite de traume esențiale, durata lor depinzând de comportamentul celor din jur. Caracterul acceselor este diferit și se asociază frecvent cu reacții emotive fulgerătoare și poze cu manierism.

Tulburările de motilitate se manifestă prin diferite pareze, paralizii și contracturi isterice, imposibilitatea efectuării mișcărilor complicate, hiperkinezii și crizele isterice, ce apar în situații emotive importante. Spre deosebire de accesul epileptic, în timpul accesului isteric bolnavul nu pierde cunoștința și contactul cu mediul înconjurător; nu-și mușcă limba, reacțiile fotopupulare,

reflexele conjunctivale și corneene se păstrează, nu se constată reflexele patologice.

Tulburările de sensibilitate se manifestă prin anestezie locală sau prin hiperstezie; sunt multiforme după caracter și localizare (durerea isterică, cefalee de tip “cui bătut”, artralgiile isterice, schiatică isterică etc.).

Dereglările isterice ale văzului se manifestă deseori prin îngustarea concentrică a câmpului vizual (scotomi, hemianopsie, amauroză totală), în timp ce reacțiile fotopupulare, acomodarea și convergența se păstrează.

O situație analogică se observă și în cazul surdității isterice: bolnavul nu aude ceea ce i se vorbește, în schimb reacționează la un zgomot surprinzător. Deseori apare mutism isteric, bâlbâială și afonie isterică, stare hipnogogică a conștiinței, stupoare pseudocatatonice icterică.

Tulburările vegetative isterice se manifestă prin senzații de nod în gât, disfagie, vomă, meteorism etc.

Spre deosebire de alte forme de nevroze, isteria se caracterizează prin amprenta majoră a particularităților individuale ale bolnavului, care în mare măsură determină specificul psihopatologic.

Manifestările isteriei îndelungate prevăd o corelare deosebită a dereglărilor emoțional-afective, fobiilor, asteniei și a stărilor ipohondrice, ce determină, la rândul său, existența a trei variante ale isteriei: ipocondrică, fobică și depresivă.

Nevroza obsesivă (obsesivo-fobică) apare în situații conflictuale la persoanele cu trăsături de caractre alarmant ipohondrice, la care gândirea logică predomină asupra sentimentelor. Bolnavii cu nevroză obsesivă nu sunt siguri de acțiunile lor, fixează legăturile dintre unele împrejurări inofensive pentru ei cu succesul sau insuccesul personal. Teama insuccesului și îndoielile servesc drept cauză a nesiguranței sale în deciziile luate, privind acțiunile proprii. La acești bolnavi pot apărea diferite fobii: algofobia (teama de durere), claustrofobia (teama de spații închise), agrofobia (teama de spații deschise), hematofobia (teama de sânge), cardiofobia (teama de patologie cardiacă), cancerofobie (teama de cancer) etc.

Mai rare, dar tipice pentru nevroza obsesivă sunt gândurile, amintirile, mișcările obsesive, care în afară de caracterul său obsesiv, se mai caracterizează prin conștientizarea efectului patogen și au o atitudine critică față de acestea.

O manifestare frecventă a obsesiilor sunt *ritualurile* - mișcări și acțiuni obsesive, însoțite de îndoieli, teamă și spaimă efectuate în contradicție cu rațiunea, în speranța evitării unor întâmplări nefericite.

29.9. Dereglările licvorogenezei și licvorodinamice

Lichidul cefalorahidian (LCR) reprezintă lichidul biologic conținut în spațiile anatomice formate în procesul ontogenezei a tubului neural primitiv (sistemul ventricular al encefalului și canalul endimar spinal) și în spațiul subarahnoidian (spațiul format în leptomeninge).

Cele două zone anatomice menționate, care au primit denumirea de *spații lichidiene*, comunică între ele la nivelul ventriculului IV. Se realizează astfel un sistem unic, care permite circulația LCR într-un flux de scurgere direcționat din ventriculii cerebrali către spațiul subarahnoidian pericerebral. La acest nivel vilii arahnoidieni din apropierea sinusurilor venoase dure endocraniene realizează resorbția LCR.

În SNC există două bariere morfologice și funcționale ale spațiilor lichidiene. Având unele particularități specifice, LCR este separat de plasma sanguină printr-un sistem morfofuncțional denumit *bariera hematolichidiană*, care împiedică pătrunderea în spațiile lichidiene a substanțelor macromoleculare, ceea ce ridică un real obstacol în calea difuziunii acestora, permițând însă o perfectă difuziune a apei. Substratul morfologic al barierei hematolichidiene este reprezentat de epiteliul plexurilor coroide, de stratul meningoblastic extern al arahnoidiei, de epiteliul vililor arahnoidieni și de endoteliul vaselor care străbat spațiul subarahnoidian (SSA).

La nivelul SNC comunicarea dintre spațiile lichidiene și spațiul interstițial, care formează astfel un sistem unic, se realizează prin *bariera hemoencefalică*. Practic, spațiile lichidiene și spațiul extracelular al SNC formează un sistem integru, separat de spațiul circulant intravascular prin bariera hematolichidiană și hemoencefalică.

Mult timp LCR a fost considerat o soluție salină fiziologică, un dializant plasmatic, având doar rol în menținerea formei, poziției și în protejarea mecanică a encefalului. Actualmente s-a stabilit rolul complex al LCR în crearea mediului biochimic perineuronal, indispensabil desfășurării activității SNC. Pentru practica medicală LCR are o deosebită importanță, întrucât investigarea acestuia în clinică furnizează date, fără de care diagnosticul și tratamentul bolilor SNC sunt de neconceput. E necesar de menționat, că spațiile lichidiene joacă rol determinant în modificarea presiunii intracraniene, reprezentând totodată o cale de administrare a tratamentelor.

Lichidul cefalorahidian se formează cu o rată de aproximativ 500 ml pe zi, dintre care două treimi este format prin secreție de către plexurile coroide din cei 4 ventriculi și de membranele arahnoidiei, iar o cantitate redusă de lichid provine din substanța cerebrală prin spațiile perivasculare, care înconjoară vasele sanguine intracerebrale. Astfel, plexurile coroide ocupă o poziție centrală, determinantă în elaborarea LCR. În cazul în care plexurile coroide sunt anihilate anatomic (exereză) sau funcțional, sarcina elaborării LCR este preluată de țesutul nervos (LCR de origine neurotisulară are o compoziție practic identică cu cea a LCR de origine coroidiană).

Lichidul secretat în ventriculii laterali și în ventriculul III curge prin *apeductul Sylvius* în ventriculul IV, de unde prin trei orificii mici trece în *cisterna magna* (un spațiu mare plin cu lichid, care se află posterior de bulbul rahidian, sub cerebel), iar mai apoi în *spațiul subarahnoidian*, care înconjoară întregul sistem nervos central. Din spațiile subarahnoidiene cerebrale lichidul este resorbit de *vilozitățile arahnoidiene*, care proemină în sinusul venos sagital superior și alte sinusuri venoase, de unde se varsă în circulația sanguină venoasă.

LCR este supus unui continuu proces de reînnoire, estimat la 0,20 – 0,37% din volumul total pe minut, așa încât practic întreg volumul de lichid este total reînprospătat în cca 6-12 ore.

S-au evidențiat două tipuri de circulație a LCR.

circulația longitudinală, corespunzătoare fluxului circulant direcționat de la nivelul plexurilor coroide, sediul secreției LCR, către vilii arahnoidieni, principalul sediu al rezorbției;

circulația transversală, transependimală și transpială, prin care are loc un schimb continuu între spațiile lichidiene și spațiul extracelular al țesutului nervos.

Mecanismele de propulsare a LCR în circulația sa longitudinală sunt multiple: forța compresivă a lichidului nou format, activitatea cililor din epiteliul coroidian și endimar, pulsațiile plexurilor coroide și ale arterelor din cisternele bazale, gradientul de presiune dintre spațiile lichidiene și sinusurile venoase dure.

Resorbția LCR se desfășoară în ritm continuu, în perfect raport de echilibru dinamic cu procesul activ de secreție a acestuia. Vilii arahnoidieni reprezintă principalul sediu al rezorbției LCR, iar factorii care dirijează acest proces sunt diferența de presiune hidrostatică dintre LCR subarahnoidian și sângele venos din sinusurile dure și diferența de presiune oncotică dintre sângele circulant venos și lichidul cerebrospinal.

Presiunea LCR în decubit (în absența factorilor gravitaționali) este de cca 80 – 200 mm apă, valoarea ei depinzând de factorii hidrostatici (postura, volumul relativ limitat al masei SNC în spațiul rapid al cutiei craniene și al canalului rahidian) și hidrodinamici, dintre care importantă este presiunea venoasă din teritoriul endocranian, care reglează ritmul resorbției LCR prin vilii arahnoidieni.

Presiunea lichidului cefalorahidian este reglată aproape în întregime prin absorbția acestuia de către vilozități (explicația constă în faptul că rata formării lichidului cerebrospinal este constantă, astfel încât rareori poate reprezenta un factor de control al presiunii). Pe de altă parte, vilozitățile funcționează ca niște „valve” care permit curgerea LCR într-un singur sens, respectiv din sinusuri în sângele venos. În mod normal, această activitate de „valve” permite fluxul lichidului cefalorahidian atunci când presiunea acestuia este cu numai 1,5 mm Hg mai mare decât presiunea sângelui din sinusuri).

În situații patologice, în unele boli cerebrale, vilii sunt obstruați de particule mai mari, prin procese de fibroză sau chiar de unele molecule proteice plasmatică care se găsesc în exces în LCR, ceea ce poate produce creșterea marcată a presiunii lichidului cefalorahidian.

Compoziția LCR. În linii generale e similară plasmăi sanguine, dar se identifică și substanțe specifice numai LCR, care își au originea în activitatea metabolică a SNC (de ex., produși metabolici a neuromediatorilor).

Remarcabil e și faptul, că în lichidul cefalorahidian lipsesc unele substanțe de origine plasmatică (fibrinogenul, protrombina, pigmentii biliari, unele lipide, hormonii estrogeni și androgeni, insulina, somatotropina etc.), apariția cărora în LCR poartă o semnificație patologică. LCR în raport cu plasma sanguină este un mediu relativ hiperosmolar (gradientul de presiune osmotică LCR –plasmă este estimat la cca 180 mm Hg), hipooxygenat și hipercarbonic.

Lipsa eritrocitelor și concentrația proteică scăzută imprimă echilibrului acido-bazic trăsături proprii (acidul lactic și bicarbonatul dețin un rol determinant): pH-ul 7,3 (mai puțin alcalin decât cel plasmatic), iar menținerea pH-lui este practic independentă de sistemele-tampon din sânge. Sistemele-tampon ale LCR sunt mult reduse în raport cu cele plasmatică, limitându-se la sistemul bicarbonat. Activitatea anhidrazei carbonice și a pompei de sodiu de la nivelul plexurilor coroide permite o continuă reînprospătare a bicarbonatului lichidian.

Fiind o soluție extrem de diluată, care conține electroliți și non-electroliți într-o concentrație de cca 1% , LCR în general nu conține molecule de talie foarte mare (limita superioară a greutateii moleculare nedepășind 200.000 daltoni).

Apa constituie 99% din masa lichidului cerebrospinal; substanțele solide, aflate în stare de soluție adevărată sau coloidală, se găsesc în marea lor majoritate în formă ionizantă și provin din plasma sanguină (prin intermediul lichidului extracelular al SNC). În majoritatea cazurilor, concentrațiile substanțelor din LCR sunt mai scăzute decât cele sanguine, excepție făcând sodiul, clorul, magneziul, lactatul, acidul ascorbic și folatul.

Substanțele minerale constituie cea mai mare parte din substanțele dizolvate în lichidul cefalorahidic, pe când cele organice dețin o parte neînsemnată (glucoza -0,50 g/L, proteinele totale - 0,15-0,50 g%, acizii grași totali -1-5 mg%, grăsimile neutre -0,40mg%, ureea -10-40 mg%, lipidele totale-1,25mg%, creatinina - 1,2 mg%)

Celulele prezente în LCR asigură apărarea imună a spațiilor lichidiene și SNC de agresiunile bacteriene și virale, fiind reprezentate de șapte tipuri de bază : *limfocite, monocite, granulocite, celule ale structurilor anatomice ce delimitează spațiile lichidiene, celule tumorale, celule ajunse accidental în LCR* (celule cutanate, adipocite, celule cartilaj-ginoase, celule ale măduvei osoase sau chiar a parenchimului nervos).

LCR are rol *biomecanic* (menținerea, împreună cu structurile meningiene, a formei și a consistenței anatomice speciale a SNC; apărarea formațiunilor sistemului nervos de efectul nociv al solicitărilor fizice; rolul anti gravitațional al spațiului lichidian în care se află SNC, ceea ce determină diminuarea efectului nedorit al accelerațiilor și al decelerațiilor), *biodinamic* (LCR servește în calitate de mediu în cadrul schimburilor metabolice a leptomeningelui, ependimului și a plexurilor coroide, rolul „limfatic” – capacitatea de a colecta și elimina surplusul de lichid interstițial din SNC, rolul de „canal” al lichidului cerebrospinal - capacitatea de a elimina metaboliții (aminoacizi, acid lactic, cataboliți ai serotoninei, dopaminei, substanțe farmacodinamice etc.), rolul de menținere a homeostaziei mediului în care se desfășoară activitatea SNC, rolul de transport al unor molecule hormonale (TRF, LRF) de la nivelul unde are loc sinteza, în sistemul nervos, către celula efectoare.

Semnificație patologică o are prezența în LCR a limfocitelor transformate blastice, a plasmocitelor, a unui număr mare de granulocite neutrofile sau eozinofile, a macrofagilor lipofage, leucofage și muriforme, precum și a celulelor tumorale. Prezența celulelor mononucleare activate sau a eritrocitelor nu are întotdeauna semnificație patologică, fiind uneori consecință a puncției lombare. O semnificație iatrogenă o deține prezența în LCR a celulelor cutanate, a adipocitelor, celulelor cartilajinoase, din măduva osoasă sau din țesutul nervos.

Factorii ce provoacă tulburări ale dinamicii și compoziției LCR sunt multiple:

- maladiile inflamatorii ale SNC și a meningelor (ependimita, meningitele, encefalitele);
- traumele cranio-cerebrale (inclusiv cele operatorii);
- hemoragiile intracerebrale (subarahnoidiene);
- malformațiile congenitale (disgenezii ale apeductului Sylvius, atrezia orificiilor Magendie și Luschka etc);
- procesele expansive intracraniene.

Hidrocefalia desemnează o acumulare anormală de LCR în spațiile anatomice ale creierului asociată de simptomae specifice.

Etiopatogenia hidrocefaliei include următoarele mecanisme:

- supraproducția de LCR
- absorbția defectuoasă a LCR;
- obstrucția în circulația LCR.

O cauză obișnuită a hidrocefaliei este blocarea apeductului Sylvius, datorită unei atrezii (închidere) înainte de naștere la copii, sau din cauza unei tumori cerebrale apărută la orice altă vîrstă. Pe măsura secreției LCR de către plexurile coroide ale celor doi ventriculi laterali și ale ventriculului III, volumul acestora crește, ce determină compresiunea țesutului nervos pe fața internă a craniului. La copii nou-născuți, presiunea crescută provoacă „umflarea” capului în întregime, deoarece oasele craniene nu sunt încă fuzionate .

O altă cauză frecventă a hidrocefaliei este *hemoragia subarahnoidiană* , care favorizează apariția unei pahimeningite reactive cu blocarea căilor periferice de scurgere a LCR spre ariile de rezorbție venoasă.

Traumele cranio-cerebrale induc hidrocefalie constantă, precoce și progresantă. În acest caz dilatarea ventriculară corelează pozitiv cu durata comei, cu gradul deficitelor neurologice și psihice.

Hidrocefalia de origine *infecțioasă sau inflamatorie* survine datorită modificării spațiului subarahnoidian prin formarea unei arahnoidite reactive sau fibroadezive cu blocarea cisternelor bazale și a orificiilor ventriculului al IV. Manifestările, precum și intensitatea tulburărilor ce survin în acest caz sunt într-o dependență de localizarea procesului infecțios în raport cu spațiile lichidiene (cele mai importante modificări apar în cazul în care inflamația interesează țesuturile care delimitează spațiile lichidiene - ependimul și leptomeningele), de natura agentului patogen, de reactivitatea individuală a organismului supus agresiunii infecțioase, intensitatea și modalitățile răspunsului inflamator și a modificărilor compoziției LCR, de gradul de interesare a barierelor hemato-encefalică și hemato-lichidiană.

Hidrocefalia, ca variantă *secundară*, se poate instala în urma *proceselor atrofile cerebrale* de origine diversă (encefalopatie după stop cardiac, arteriită cerebrală, encefalită, maladia Alzheimer, coreia Huntington etc).

Factorul primordial patogenetic al hidrocefaliei *obstructive* este dezechilibrul între secreția și absorbția LCR, care provoacă creșterea volumului ventricular. Acest dezechilibru antrenează o creștere a presiunii intracraniene,

care este cu atât mai importantă, cu cât obstrucția este mai bruscă și mai centrală. La baza hidrocefaliei obstructive interne stă un obstacol în calea circulației LCR, pe când la baza hidrocefaliei obstructive externe este un obstacol în rezorbția LCR.

O mare importanță în producerea hidrocefaliei o deține *mărirea presiunii LCR* (presiunea este un factor de resorbție a LCR, constituind gradientul de presiune dintre LCR și sistemul venos).

Presiunea LCR ca sinonim convențional a presiunii intracraniene este esențial modificată în cursul evoluției proceselor expansive intracraniene netumorale (hematoame, malformații vasculare cerebrale, abcese etc.), precum și în boli extracerebrale.

Tromboza, stenoza și atrezia sinusurilor venoase produc blocarea granulațiilor arahnoidiene, tulbură rezorbția LCR, crește presiunea venoasă și intracraniană și astfel conduce la hidrocefalie.

Edemul cerebral reprezintă o altă consecință mult mai gravă a tulburării circulației cerebrale sanguine și a lichidului cefalorahidian.

Edemul cerebral reprezintă o acumulare anormală de lichid la nivelul parenchimului cerebral, însoțită de o creștere în volum a acestuia, considerată fiind o reacție universală, nespecifică a creierului la acțiunea factorilor nocivi. Deoarece creierul se găsește în cutia craniană, care este solidă și inextensibilă, acumularea lichidului edemațios comprimă vasele sanguine, scade debitul sanguin și alterează țesuturile creierului.

Cauza cea mai frecventă a edemului cerebral este creșterea marcată a presiunii capilare sau lezarea peretelui capilar. Drept cauză directă a presiunii capilare excesive este creșterea rapidă a presiunii sanguine în arterele cerebrale până la valori prea mari, la care mecanismele de autoreglare nu rezistă.

Contuzia cerebrală servește deseori ca cauză a edemului cerebral, în care traumatizarea țesutului cerebral și a capilarelor joacă rol de factor patogenetic, ce are drept consecință ieșirea lichidului cerebrospinal din capilare în țesutul lezat.

În funcție de mecanismele patologice, se disting următoarele tipuri de edem cerebral:

- *vasogen* (tumoare, inflamație, ischemie cerebrală) - are drept factor patogenetic principal modificarea permeabilității peretelui vascular, deci afectarea barierei hematoencefalice;

- *citotoxic* (anoxie, asfixie, hipercapnie, intoxicații, sindromul Reye) - factorul patogenetic de bază este afectarea parenchimului cerebral, adică a neuronilor și a țesutului glial și se datorează tulburărilor metabolismului celular, primordial fiind insuficiența pompei Na – K cu acumularea intracelular a ionilor de sodiu și apei;

interstițial (hidrocefalic)- rezultă din creșterea cantității de sodiu și apă în substanța albă periventriculară prin transvazarea transependimară a LCR;

hidrostatic – se constată în hipertensiunea arterială severă, prin creșterea presiunii intravasculare în capilarele cerebrale, ceea ce duce la extravazarea lichidului în spațiul extracelular;

- *hipoosmotic* – se constată în “întoxicația cu apă” (hiperhidratare hipoosmolară), care conduce la gradient osmotic crescut interstițial-intravascular, extravazarea apei în spațiul extracelular prin bariera hematoencefalică intactă.

Edemul *traumatic* are multiple componente, prezentând atât fenomene de producere vasogene, care domină în prima fază, cât și citotoxice, care domină ulterior.

Hipertensiunea intracraniană reprezintă un complex simptomatic, care survine ca urmare a creșterii volumului conținutului intracranian peste limitele de toleranță ale cutiei craniene. Hipertensiunea intracraniană (HIC) este un dezechilibru anatomofiziologic între conținutul intracranian și capacitatea conținătorului. Conținutul intracranian este format din trei elemente: parenchim cerebral, LCR, conținutul sanguin. Echilibrul dintre aceste trei componente, pe de o parte, și dintre acestea și conținător (neuro-cranii și dura mater) pe de altă parte, condiționează presiunea intracraniană a cărei valoare medie la adult este în clinostatism de 80-150 mm apă. În condiții patologice ia naștere un cerc vicios, prin ruperea acestui echilibru intracranian, a cărui urmare este sindromul de hipertensiune intracraniană. Ea apare în general în procese expansive intracraniene, în deosebi în tumori cerebrale, precum și în cadrul evoluției multiplelor afecțiuni extra- sau intracraniene, care produc o creștere a

volumului encefalului (sindromul pseudotumoral cerebral; hipertensiunea intracraniană benignă).

Există și posibilitatea apariției a HIC în cazul *craniostenozelor*, în care se produce un dezechilibru major între dezvoltarea encefalului și cutia craniană rămasă practic cu structurile închise.

Mecanismele patogenetice ale sindromului de HIC sunt volumul procesului expansiv intracranian, tulburările în circulația lichidiană, modificările patului vascular cerebral și edemul cerebral.

Volumul procesului expansiv intracranian acționează pe de o parte prin compresia și deplasarea substanței cerebrale, iar pe de altă parte prin reducerea treptată a capacității de compensare a cutiei craniene. Rezultă, că volumul procesului expansiv determină producerea HIC, dar momentul apariției acestui sindrom depinde de o serie de particularități, așa ca: localizarea procesului expansiv, evoluția acestuia, localizarea lui pe căile circulației LCR și venoase (blocajul lichidului cerebrospinal ca și staza venoasă duc la apariția rapidă a unei hipertensiuni intra-craniene intense).

Tulburările în circulația lichidiană apar cel mai frecvent din cauza obstrucției parțiale sau totale a căilor de scurgere a LCR. Ca urmare, se produce o distensie ventriculară (hidrocefalie obstructivă), care generează condițiile mecanice necesare pentru creșterea tensiunii intracraniene. Ceilalți factori incriminați în apariția tulburărilor circulației lichidiane (hiperproducerea de LCR, insuficiența resorbției a acestuia cu producerea unui blocaj cisternal, hemoragii meningiene repetate) dețin un rol minor în instalarea sindromului de hipertensiune intracraniană.

Modificările patului vascular cerebral pot fi produse de:

-hipertensiunea arterială sistemică (aceasta poate provoca în cursul paroxismelor tensionale turgescența cerebrală prin vasodilatație pasivă arteriocapilară;

-hipercapnia, care indiferent de originea ei, provoacă o intensă vasodilatație cerebrală activă;

-obstrucțiile venoase profunde, care determină staza și vasodilatație pasivă. Factorii vascolari în general sunt responsabili de crearea și întreținerea cercului vicios ce accentuează progresiv HIC.

Sindromul de hipertensiune intracraniană se manifestă prin simptome complexe care, în funcție de frecvența și de importanța lor, pot fi principale și accesorii. Clasic, s-a considerat sindromul de HIC ca fiind reprezentat prin triada: cefalee, vomă, edem papilar.

Edemul cerebral -

Cefaleea, simptomul cel mai frecvent, domină constant simptomatologia HIC și are particularități specifice: accentuarea matinală a durerii din cauza stazei venoase nocturne, agravarea acesteia la tuse, strănut, schimbări bruște ale poziției capului, eforturi fizice, diminuarea ei după vărsături, după administrarea de soluții hipertone, datorită deshidratării parenchimului cerebral. Cefaleea din HIC nu se datorează creșterii tensiunii intracraniene, ci se instalează ca urmare a tracțiunii, compresiunii și distorsiunii formațiunilor intracraniene (vasculare, nervoase) sensibile la durere.

Voma este mai puțin constantă comparativ cu cefaleea și, în general, mai tardivă, având și unele particularități: se manifestă matinal pe stomacul gol, survine spontan, fără efort, este provocată uneori de schimbările de poziție a capului. Frecvența și intensitatea ei este în strânsă corelație cu creșterea presiunii intracraniene, aceasta având tendință să se accentueze în somn, în funcție de ridicarea presiunii LCR.

Edemul papilar constituie expresia oftalmoscopică a sindromului de HIC și este deosebit de frecvent în procesele expansive intracraniene. Patogenia edemului papilar se explică prin creșterea presiunii LCR în spațiile subarahnoidiene, presiune care acționează asupra nervului optic și asupra venei centrale a retinei.

Simptomele accesorii se manifestă prin tulburări psihice, pareze de nervi oculomotorii, tulburări vestibulare, vegetative, endocrine, semne de iritație meningiană și crize comițiale.

Cea mai uzitată clasificare a formelor clinice de HIC este cea etiologică:

HIC din procesele expansive intracraniene - deosebit de frecventă în cazul tumorilor cerebrale, abceselor, tuberculoamelor, hematoamelor, parazitozelor cerebrale etc.;

HIC în gliomele maligne și în metastaze - este frecventă, relativ precoce și intensă, pe când în cele benigne și mai ales în meningioame creșterea presiunii intracraniene apare mai puțin frecvent, mai tardiv și evoluează mai lent;

HIC pseudotumorală - reprezintă o suferinșă cerebrală, produsă în absența unui proces expansiv intracranian, caracterizată prin creșterea presiunii intra-craniene.

În faza inițială de instalare a sindromului de *HIC* – *cea compensată* – mărirea de volum a conținutului neurocraniului poate fi atenuată printr-o acțiune hemodinamică (evacuarea rezervelor venoase intracraniene). Ea durează în funcție de evoluția procesului expansiv.

Cea de a doua fază a sindromului de *HIC* este caracterizată prin depășirea capacității de compensare, trecându-se treptat în *faza decompensată*. Datorită cercului vicios creat (proces expansiv intracranian - presiune asupra vaselor cerebrale -ischemie cerebrală- anoxie- modificări de permeabilitate-edem cerebral- creșterea volumului masei cerebrale etc.) pot surveni complicații circulatorii și mecanice.

Complicațiile circulatorii ale edemului cerebral sunt de natură ischemică, consecință a creșterii presiunii intracraniene mai superior de presiunea din vasele cerebrale. Efectele asupra debitului sanguin cerebral apar în cazul, în care presiunea intracraniană depășește 450 mm apă. Presiunea arterială sistemică se mărește și menține un debit circulator apropiat de cel funcțional, odată cu depășirea acestui mecanism compensator apar fenomene de *ischemie cerebrală*, care sunt o complicație a sindromului de *HIC*, dar care participă în continuare la menținerea cercului vicios al acestuia.

Complicațiile mecanice sunt reprezentate prin sindroamele de angajare denumite *conurile de presiune* sau herniile cerebrale. Ele rezultă din presiunea ridicată, neuniform exercitată asupra parenchimului cerebral, de către un proces expansiv intracranian, în condițiile unui conținător craniodural inextensibil. Procesul expansiv împreună cu edemul cerebral produc mărirea volumului parenchimului cerebral, se crează o presiune intracraniană crescută, în condiții în care substanța cerebrală utilizează orice spațiu dural sau osos pentru a expansiona. Segmentele herniate într-o zonă ocupată de alte formațiuni

nervoase dezvoltă asupra acestora conuri de presiune, cu repercusiuni deosebit de grave.

30. FIZIOPATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. *Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop*

30.1.2. *Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop*

30.1.3. *Hipo- și hipersecreția hormonului tireotrop*

30.1.4. *Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi*

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor

30.2.1. *Hipo- și hipersecreția glucocorticosteroizilor.*

30.2.2. *Hipo- și hipersecreția mineralocorticosteroizilor.*

30.2.3. *Hipo- și hipersecreția androcorticosteroizilor.*

30.3. Fiziopatologia tiroidei

30.3.1. *Hiposecreția hormonilor tiroidieni.*

30.3.2. *Hipersecreția hormonilor tiroidieni.*

30.4. Fiziopatologia gonadelor

30.5.1. *Hiposecreția estrogenelor.*

30.5.2. *Hipersecreția estrogenelor.*

30.5.3. *Hiposecreția progesteronului.*

30.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

30.6.1. *Insuficiența insulinică.*

30.6.2. *Insulinirezistența*

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. *Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop*

Hormonul somatotrop (growth hormone, GH, "hormonul creșterii", somatotropina) este un hormon de natură proteică secretat de către celulele acidofile ale adenohipofizei. Grație structurii proteice GH posedă specificitate de specie, din care cauză hormonul extras din hipofiza animalelor nu este eficient pentru terapia substitutivă a insuficienței hormonale la om. Doar somatotropina umană sau cea obținută prin ingineria genică posedă efect terapeutic la om. Astfel, până în anul 1985 terapia insuficienței GH se

efectua cu extract din hipofiza umană. Ulterior a devenit accesibilă somatotropina derivată din ADN recombinant, sursă limitată doar de prețul înalt al preparatului. Terapia substitutivă cu GH începută la copii este continuată până la definitivarea creșterii sau de comun acord între medic și familie, la momentul la care copilul a atins indici satisfăcători antropometrici (statura).

Reglarea secreției GH se efectuează prin multiple căi de către neurotransmițători, care la rândul lor modulează secreția hipotalamică a somatoliberinei (GH-releasing hormone, GHRH) și somatostatinei (SS).

După separarea și clonarea receptorilor pentru GHRH și somatostatină a fost studiată în detalii fiziopatologia neuroreglării secreției GH. A fost stabilit, că GHRH se leagă de receptorii specifici de pe membrana somatotropilor hipofizari și stimulează secreția GH prin mecanisme intracelulare cAMP și Ca^{2+} -dependente.

Somatostatina se leagă de o familie de receptori specifici (SS-receptori, SS-R) de pe membrana somatotropilor hipofizari, inhibă adenilatciclaza cu reducerea influxului de calciu și secreției (dar nu și sintezei) GH. SS-R sunt expresați nu numai în celulele somatotrope pituitare, dar și în celulele hipotalamice, unde aceștea modulează secreția SS și GHRH. Astfel, infuzia somatostatinei bărbaților tineri micșorează amplitudinea și frecvența paternului secretor al GH, ceea ce indică, că somatostatina inhibă nu numai secreția GH, dar și cea a GHRH.

Transportul somatoliberinei și a somatostatinei din nucleele neuresecretoare ale hipotalamusului spre hipofiză se efectuează prin sistemul portal hipofizar, capilarele căruia înconjoară celulele acidofile adenohipofizare, iar transportul GH spre structurile – țintă periferice se efectuează prin circulația sanguină sistemică.

Secreția GH este pulsatilă, predominant în orele nocturne, din care cauză concentrația hormonului în sânge ziua este joasă. Metodele contemporane ultrasensibile de dozare (imunofluorimetrice și chemiluminescente) cu performanța de 0.013 $\mu\text{g/litru}$ au descoperit un nivel bazal jos de secreție a GH (cca 0.020–0.05 $\mu\text{g/litru}$) și caracterul pulsatil al secreției dependent de sex. Diapazonul secreției GH în timpul zilei la adulți și copii variază în limitele de 125–250 ori. Din acese motive pentru depistarea insuficienței de GH se utilizează stimularea artificială (test de provocare) a secreției hormonale. Primul test provocator propus a fost hipoglicemia insulinică (toleranța insulinică). Cu ajutorul acestui test poate fi estimată concomitent și funcția secretorie a axei ACTH – adrenale. Din alți stimuli farmacologici fac parte L-DOPA, arginina, glucagonul, propanololul, clonidina. Un procedeu suplimentar pentru diferențierea insuficienței GH genuine și a retardării constituționale a creșterii și pubertății constă în sensibilizarea organismului (*priming*) cu steroizi prin administrarea timp de câteva zile înainte de testul de provocare a estrogenelor sau androgenelor. La copii sănătoși în perioada pubertății are loc o creștere considerabilă a amplitudinii secreției GH provocată direct de către creșterea concentrației steroizilor sexuali.

Actualmente investigațiile neuroendocrinologice operează cu metode de identificare, dozare și cuantificare a amplitudinii, duratei și ariei pulsului secreției GH. Profilul concentrației GH în sânge timp de 24 ore se caracterizează prin unde pulsatile scurte și iregulate. La creșterea secreției endogene de GHRH are loc secreția explozivă a GH. Investigația probelor de sânge fiecare 30 secunde în somn la oamenii tineri au descoperit o strânsă corelație a paternului secretor episodic a GH cu începutul somnului cu unde lente (*slow-wave - stages III and IV*). De menționat, că la persoanele cu dereglări renale și hepatice a fost depistată prelungirea perioadei de înjumătățire a GH în sânge, iar în obezitate - scurtarea acesteia.

Steroizii sexuali (estradiolul și testosteronul) amplifică secreția pulsazilă a GH și reduc regularitatea secreției în perioada prepubertală. Pierderea regularității secreției GH este evidentă în acromegalie, în tumorile secretoare de ACTH.

Secreția GH variază pe parcursul vieții individului. În primele ore postnatale secreția GH este explozivă și întrece secreția calculată la unitate de suprafață la adlți. Paternul de hipersecreție neonatală

este tipic și pentru stările de GH-resistență (inanție, afecțiuni cronice hepatice și renale, diabetul zaharat tipul I, insuficiență cardiacă congestivă).

În decada precedentă pubertății secreția pulsatilă a GH timp de 24 ore este stabilă (200–600 $\mu\text{g/zi}$) și aproximativ egală cu cea la postpubertanții tineri. O dată cu începutul manifestărilor biochimice și clinice a creșterii secreției steroizilor sexuali la băieții și fetele pubertante are loc o creștere de 1,5-3 ori a secreției GH. Nivelul maxim se înregistrează în perioada tardivă a pubertății – 1-1,8 mg / 24 ore.

La adulți secreția de GH scade până la 25-50% din secreția postpubertală și constituie 15-100 μg pe zi. Cel mai jos nivel se înregistrează la bătrâni și obezi, în hipotiroidism și diabet tip II. Declinul secreției de GH paralel cu vârsta constituie cca 14% pe decadă, iar studiile recente atestă, că la unii subiecți bătrâni secreția de GH poate fi sistată completamente. Îmbătrânirea normală este asociată de modificări în compoziția corpului similare cu cele, care însoțesc deficiența de GH: reducerea masei oaselor, osteoporoză, reducerea funcțiilor cardiace și renale. Declinul secreției GH și modificările morfo-fiziologice la bătrâni sunt întrunite într-un complex numit *somatopauză*. Mecanismul declinului progresiv al funcției axei hipotalamo-somatotrope la bătrâni sănătoși nu este cunoscut, însă similaritatea modificărilor în organism în caz de insuficiență somatotropică cu cele senile conduce la concluzia, că îmbătrânirea este în relație cu deficiența de GH.

Efectele biologice ale GH. Spre deosebire de alți hormoni hipofizari din grupul tropinelor (tireotropina, corticotropina, gonadotropinele), care acționează prin intermediul glandelor endocrine periferice, acțiunea GH asupra celulelor-țintă periferice se efectuează în mod direct, fără intermediul glandei endocrine periferice. Se consideră, că efectele GH de stimulare a creșterii se traduc prin stimularea de acesta a sintezei în ficat și în alte țesuturi periferice a unor substanțe specifice asemănătoare cu insulina și denumite somatomedine sau IGF (*insuline-like growth factor*). IGF este o peptidă GH-dependentă care mediază majoritatea acțiunilor metabolice și mitogene ale GH. Din celulele – țintă periferice receptive la acțiunea GH fac parte celulele dotate cu receptori specifici pentru acest hormon - în special hondroblaștii și osteoblaștii.

Acțiunea periferică a GH se manifestă prin efectele metabolice și efectele organogenetice.

Acțiunile metabolice ale GH sunt diverse și bivalente. Acțiunea anabolică asupra metabolismului proteic se manifestă prin stimularea transportului aminoacizilor din sânge în celule, stimularea sintezei proteinelor din aminoacizi. Efectul catabolic al GH asigură substratul material și energetic pentru sinteza proteinelor și constă în stimularea glicogenolizei cu hiperglicemie (efect antiinsulinic, diabetogen), stimularea lipogenezei cu hiperlipemie de transport, stimularea cetogenezei cu hiperketonemie.

Din efectele organogenetice face parte hondrogeneza, osteogeneza, miogeneza și viscerogeneza.

Bolile primare ale hipotalamusului și hipofizei (de ex., tumorile în aceste regiuni) rezultă secreția excesivă sau deficiența de GH și efectele periferice ale GH sau a insulin-like growth factor-I (IGF-I) asupra structurilor-țintă.

Hiposecreția hormonului somatotrop.

Etiologia. Hiposecreția hormonului somatotrop are în calitate de factori etiologici diferite procese patologice la nivel hipotalamic și hipofizar: dereglări ale licvorodinamice cu hidrocefalie, neuroinfecții, intoxicații, traumatisme, procese tumorale, intervenții chirurgicale sau radioterapia regiuni hipotalamo-hipofizare. De menționat, că GH este primul hormon adenohipofizar, secreția căruia este dereglată în ictusul cerebral. Studiile clinice cu utilizarea metodelor

ultrasensibile au demonstrat, că obezitatea viscerală, vârsta și alte stări pot fi atribuite scăderii secreției de GH.

Manifestările clinice și biochimice (metabolice și organogenetice) ale insuficienței secreției GH sunt specifice pentru vârsta, la care s-a instalat insuficiența.

Deficiența GH *la adulți* și abolirea activităților metabolice și organogenetice ale GH se traduc prin creșterea masei țesutului adipos în special distribuită în regiunea trunchiului (abolirea funcției lipolitice), hipoglicemie din cauza pierderii funcției glicogenolitice, intoleranța glucozei și rezistența la insulină (GH stimulează utilizarea glucozei de către celule), modificarea lipidogramei (insuficiența acizilor grași neesterificați din cauza abolirii funcției de mobilizare a lipidelor din depozite), rezorbția și atrofierea oaselor – osteopenia (abolirea funcției osteogenetice), hipotrofia organelor interne (abolirea funcției de viscerogeneză), hipotrofia țesutului conjunctiv, alterarea structurii și funcției cardiace, reducerea masei musculare și performanței fizice (abolirea funcției miogenetice și viscerogenetice) și în sumă reducerea calității vieții.

La rând cu diversele manifestări metabolice lipsesc simptomele patognomonice pentru deficiența de GH, unicul test specific fiind estimarea secreției hormonului. Timp de mulți ani toleranța la insulină (*insuline tolerance test, ITT*) a fost standardul de aur în diagnosticul deficienței de GH. În prezent din numărul testelor de provocare existente (glucagon, arginină, ITT și hipoglicemia indusă de tolbutamidă) testul cu glucagon este considerat cel mai bun.

Insuficiența GH *la copii*, la rând cu dereglările metabolice specifice pentru insuficiența GH, se manifestă proeminent prin dereglarea hondro-osteogenezei cu retardarea creșterii – *nanismul hipofizar* (microsomia hipofizară).

Hipersecreția GH *la adulți* este mai frecvent în relație cu adenomul hipofizar din celulele eozinofile secretoare de somatotropină și se manifestă prin dereglări metabolice și morfogenetice.

Din dereglările metabolice mediate de excesul de somatotropină fac parte intensificarea sintezei proteice prin stimularea incorporării sulfatilor în proteoglicanele cartilajelor și oaseor și a timidinei în ADN, intensificarea

sintzei ARN și a proteinelor simple. Concomitent are loc inhibiția proteolizei și instalarea bilanțului pozitiv de azot.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin intensificarea secreției de glucagon și insulină paralel cu stimularea insulinazei hepatice, stimularea glicogenolizei concomitent cu frânarea utilizării periferice a glucozei, cu hiperglicemie, glucozurie. Somatotropina mai posedă și acțiune permisivă pentru insulină și pentru glucocorticoizi. Din această cauză dozele mici de GH contribuie la anabolism, iar dozele mari – la catabolism. În sumă dereglările metabolismului glucidic constituie tabloul diabetului insulinorezistent.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin intensificarea lipolizei și hiperlipidemie de transport cu acizi grași neesterificați.

Acțiunea excesivă morfogenetică a GH se manifestă la adulți prin acromegalie - creștere somatică deformantă a scheletului extremităților, care și-au mai păstrat la această vârstă potențialul de creștere (falangele degetelor, scheletul facial) și prin splanhnomegalie – creșterea în dimensiuni a organelor interne.

Hipersecreția somatotropinei *la copii* se traduce prin gigantism – creșterea somatică excesivă, dar proporțională, în asociație cu manifestările metabolice specifice pentru GH.

30.1.2. Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un polipeptid (39 radicali de aminoacizi) secretat de celulele bazofile ale adenohipofizei. Acțiunea principală a ACTH constă în stimularea sintezei și secreției glucocorticoizilor suprarenalici și activarea proliferativă a stratului fasciculat și reticulat al cortexului adrenal.

Sinteza și secreția ACTH este sub controlul direct al corticoliberinei (CRF - corticotropin releasing factor) secretat de către nucleele neurosecretore ale hipotalamusului (în special hipotalamusul bazal, eminența mediană) și sub retrocontrolul (*feed-back*) negativ al ACTH hipofizar și hidrocortizonului suprarenalian. La rând cu acțiunea corticotropă ACTH posedă și acțiune directă somatotropă – contribuie la mobilizarea lipidelor din depozite și la oxidarea acestora, intensifică cetogeneza, contribuie la glicogenoliza în ficat și depozitarea glicogenului în mușchi și la incorporarea intracelulară al aminoacizilor. ACTH mai intensifică și degradarea steroizilor în ficat și stimulează melanoforii, contribuind la pigmentarea pielii.

Insuficiența ACTH conduce la hipoplazia corticosuprarenalelor și insuficiența secretorie secundară a glucocorticoizilor.

Hipersecreția de ACTH conduce la hiperplazia corticosuprarenalelor și hipersecreția secundară a glucocorticoizilor. Alte manifestări ale hipersecreției de ACTH sunt în relație cu efectele metabolice mediate direct de ACTH (acțiune extraadrenală) - activizarea tirozinazei melanocitelor și intensificarea sintezei melaninei cu hiperpigmentația pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi grași neesterificați. Efectele ACTH mediate prin hipersecreția de glucocorticoizi (acțiune transadrenaliană) constau în inhibiția lipolizei, activizarea gluconeogenezei și lipogenezei.

30.1.3. Hipo- și hipersecreția hormonului tireostimulant

Hormonul tireostimulant (TSH, tiotropina) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile ale adenohipofizei. Secreția TSH este controlată în mod direct de către tireoliberina secretată de celulele neurosecretoare ale hipotalamusului și prin feed-back de către concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni.

În mod direct secreția TSH este stimulată sau inhibată respectiv de frig și căldură, de diferite tipuri de stres. TSH conduce la proliferarea celulelor foliculare ale glandei tiroide, intensifică perfuzia sanguină a glandei, crește consumul oxigenului și glucozei, stimulează captarea iodului circulant de către tiroidă, transformarea iodului molecular în iod atomar și asocierea iodului la tirozină, sporește biosinteza hormonilor tiroidieni, proteoliza tireoglobulinei și consecutiv secreția tiroxinei și triiodtironinei.

Hipersecreția TSH este consecință a adenomului bazofil hipofizar. TSH provoacă hiperplazia și stimularea funcției tiroidei (hipertiroidism secundar). (De menționat, că hipersecreția primară a tiroidei cauzată de procese patologice localizate în tiroidă – de ex., tumoare - este asociată cu hipersecreția TSH).

Hiposecreția TSH conduce la insuficiența secundară a tiroidei. (De menționat, că insuficiența primară a tiroidei cauzată de procese patologice localizate în tiroidă este asociată cu hipersecreția TSH).

30.1.4. Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi.

Hormonul foliculostimulant (FSH) secretat de celulele bazofile adenohipofizare este o glicoproteină cu masa moleculară de cca 30.000. La femei stimulează maturația foliculelor Graaf, iar la bărbați stimulează spermatogeneza.

Hiposecreția FSH la femei este asociată cu lipsa creșterii și maturizării foliculilor primordiali în ovare și consecutiv conduce la infertilitate. Administrarea FSH exogen conduce la maturizarea unui număr mare de foliculi ovarieni (hiperstimulare ovariană).

Hiposecreția FSH la bărbați conduce la inhibiția spermatogenezei și consecutiv la oligozoospermie cu sterilitate.

Hormonul luteinizant (LH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. La femei LH stimulează secreția estrogenelor, produce ruperea foliculului Graaf matur (ovulația) și transformarea luteinică a foliculului după ovulație. La bărbați LH stimulează secreția androgenelor de către celulele interstițiale Leydig și mai este denumit hormon stimulant al celulelor interstițiale (ICSH).

Hiposecreția LH la femei are efecte specifice în funcție de faza ciclului menstrual. Astfel, hiposecreția bazală a LH conduce la hipoestrogenie, iar lipsa secreției eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulația foliculului matur și de asemenea sterilitate.

Hiposecreția LH la bărbați are drept consecință hiposecreția testosteronului - hipoandrogenie cu toate consecințele specifice.

Hormonul lactotrop (LTH, hormonul lactogen, prolactina) este secretat de celulele eozinofile adenohipofizare și prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. LTH menține secreția progesteronului de către corpul galben gestațional. LTH influențează activitatea lactogenă a glandei mamare pregătită în prealabil pentru lactație de către estrogene. Funcția LTH la bărbați nu este cunoscută cu certitudine. Se presupune rolul hormonului în creșterea prostatei.

Hipersecreția LTH (hiperprolactinemia) este consecință a adenomului hipofizar și se manifestă la femei prin lactoree, amenoree și sterilitate, iar la bărbați mai evident prin hipoandrogenie, inhibiția spermatogenezei, ginecomastie.

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două părți – corticală și medulară. Partea corticală este constituită din trei zone distincte: glomerulară, fasciculată și reticulată care secretă trei grupe de hormoni – mineralocorticoizi, glucocorticoizi și steroizii sexuali.

Celulele zonei glomerulare conțin enzimele, care catalizează biosinteza mineralocorticoizilor (principalul hormon mineralocorticoid este aldosteronul) - 3-beta-dehidrogenaza, 11-hidroxilaza și 18-oxigenaza. Celulele zonei fasciculate conțin aceiași garnitură de enzime, însă 18-oxigenaza este înlocuită cu 17-hidroxilaza, care participă la sinteza glucocorticoizilor, principalul din care este cortizolul. Celulele zonei reticulate sintetizează hormoni sexuali - androgene, estrogene și progestine.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenalelor (CSR) este controlată de adenohipofiză prin ACTH. ACTH controlează sinteza glucocorticoizilor, a hormonilor sexuali și parțial secreția bazală (cca 30%) a mineralocorticosteroidilor. Materialul inițial pentru biosinteza hormonilor CSR este colesterolul prin transformarea succesivă a acestuia în pregnenolon, progesteron și ulterior în corticosteroizi. Molecula corticosteroizilor este reprezentată de structura ciclopentanperhidrofenantrenului. Din grupul corticosteroizilor fac parte: deoxicorticosteronul, corticosteronul, dehidrocorticosteronul, cortizonul, hidrocortizonul, aldosteronul. Sinteza corticosteroizilor este catalizată de 11-beta- , 17-alfa- și 21-hidroxilază.

ACTH activează fosforilaza (transformă glicogenul în glucozo-6-fosfat), regenerează NADPH, participă la formarea componentei intermediare pentru sinteza corticosteroizilor.

Hormonii CSR apar legați de proteina transportoare – transcortina și numai o parte mică există în formă liberă. Metabolizarea hormonilor CSR are loc în ficat prin sulfo- și glucuronconjugare și prin hidrogenizare, metaboliții fiind ulterior eliminați cu urina sau bila.

Mineralocorticoizii sunt reprezentați predominant de aldosteron. Aldosteronul secretat în sânge este legat de o alfa-2-globulină și transportat spre rinichi, unde influențează reabsorbția sodiului în tubii contorți distali. Concomitent cu ionii de sodiu sunt reabsorbiți și ionii de clor și bicarbonat și amplificată secreția ionilor de potasiu și hidrogen. Acest efect se manifestă și în glandele salivare și cele gastrice. Efectul mineralocorticosteroidilor indirect se traduce și prin creșterea tonusului arteriolelor cu efect hipertensiv. Degradarea excesului de aldosteron se efectuează de către ficat prin conjugare cu formarea de compuși glucuronici.

Glucocorticoizii (GC) sunt sintetizați în zona fasciculată/reticulară a cortexului adrenal și eliberați în circulație ca răspuns la un șir mare de stimuli stresanți (inaniția, durerea, intervenții chirurgicale, emoții, temperaturi extreme, leziuni celulare). Eliberarea este orchestrată de axa hipotalamic-pituitar-adrenal (HPA), unde CRH acționează asupra hipofizei cauzând eliberarea de ACTH, iar ACTH ulterior stimulează glanda adrenală în eliberarea de glucocorticoizi.

Glucocorticoizii au funcții vitale, fără de care organismul nu poate supraviețui.

Glucocorticoizii (la om principalul este cortizolul, secreția zilnică a căruia constituie cca 12 mg; cortizonul ocupă doar 15% din secreția totală) controlează metabolismul glucidic, protidic și lipidic: contribuie la absorbția glucidelor în intestin, stimulează glicogenogeneza în ficat, rinichi și mușchii scheletului, inhibă utilizarea periferică a glucozei provocând hiperglicemie, intensifică lipoliza și cetogeneza, dar concomitent contribuie la depozitarea grăsimilor în regiunile selective ale stratului adipos subcutan, stimulează sinteza proteinelor în ficat și concomitent intensifică proteoliza, provocând citoliza și atrofierea (involuția) timusului, țesutului limfoid și conjunctiv cu limfocitopenie, eozinopenie, imunosupresie și efect antiinflamator, modulează *turnover*-ul oaselor cu osteopenie (osteoporoză). Un efect proeminent al glucocorticoizilor este neoglucogeneza – sinteza glucozei din aminoacizi. Datorită stimulării sintezei catecolaminelor și efectului permisiv pentru catecolamine glucocorticoizii exercită efect cardiotrop pozitiv și participă la menținerea presiunii arteriale.

Glucocorticoizii posedă un șir de efecte, care se manifestă în condiții de stres sau la acțiune îndelungată:

efectul antiinflamator tradus prin acțiunea stabilizantă asupra membranelor citoplasmice și a organitelor celulare (în special a lizozomilor), inhibiția eliberării histaminei, serotoninei, inhibiția sintezei prostaglandinelor și kininelor, inhibiția adeziunii celulare și sistemului complementului, inhibiția emigrării leucocitelor în focarul inflamator;

efectul antialergic și imunosupresiv rezidă pe efectul antiinflamator și involuția țesutului limfoid și a timusului, limfocitoliză și limfocitopenie;

efectul antiproliferativ asupra fibroblaștilor, antifibrogenetic (inhibă sinteza colagenului) și antiregenerativ, care poate reține reparația defectelor tisulare;

efectele peptice – stimularea secreției pepsinei și acidului clorhidric, care la rând cu suprimarea altor efecte gastroprotective (inhibiția regenerării mucoasei) poate contribui la ulcerogeneza.

Importanța GC în reglarea metabolismului se eidentiază în “sindromul metabolic” provocat, cel puțin parțial, de hipersensitivitatea la cortizol. Sindromul include o colecție de dereglări metabolice - obezitatea și hiperlipidemia, hiperinsulinemia, rezistența insulinică și hipertensiunea arterială. Apoptoza celulelor imune de asemenea este un proces reglat de GC. Mai există și efectul GC asupra SNC care este puțin elucidat. GC au efect profund asupra dezvoltării fetale, în special maturarea plămânilor fetali, și în parturiție.

Zona reticulată sintetizează și secretă hormoni androgeni (dehidroepiandrosteronul), cantități vestigiale de estrogeni și progestine. Hormonii androgeni influențează dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare la bărbați, posedă efect anabolizant – stimulează sinteza proteinelor în mușchi.

Activitățile biologice ale glucocorticosteroidilor se eidentiază cert în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică și în diferite stări fiziologice. În aceste condiții capătă o manifestare completă și efectele insuficienței sau excesului de glucocorticoizi.

Rolul suprarenalelor în ontogeneza antenatală.

La primate și la om în ultimele 2/3 de gestație glanda adrenală este disproportional de mare și demonstrează o creștere și activitate steroidogenică extraordinară într-o zonă specializată denumită *zona fetală*. După naștere zona fetală involuționează rapid chiar și în prezența corticotropinei, care este reglatorul fiziologic al secreției steroidilor de către cortexul fetal. Probabil, zona fetală este reglată nu de corticotripina hipofizară, ci de corticotropina placentară și autoreglată de unii factori de creștere secretați local de suprarenalele fetale.

În perioada antenatală importanța vitală a hormonilor steroizi produși de cortexul adrenal fetal constă în reglarea homeostaziei hormonale intrauterine, maturația sistemelor de organe ale fătului și pregătirea acestora pentru viața postnatală, inițierea parturiției, producția de gluco- și mineralocorticoizi ce asigură autonomia fătului după separarea de placentă.

Monitorizarea gestației. Se cunoaște antagonismul fiziologic al estrogenelor și progesteronului în acțiunea asupra uterului. Astfel, progesteronul secretat inițial de corpul galben gestațional, iar ulterior de către placentă, menține gestația prin susținerea “calmului, liniștei” uterului. Estrogenele, din contra, stimulează procesele necesare pentru parturiție, de ex., formarea joncțiunilor miometrice, dilatarea canalului cervical, stimulează contracțiile uterine. Astfel, gestația este asigurată de concentrația mare de progestine și minimă de estrogeni, iar parturiția - de micșorarea concentrației progesteronului la finele gestației paralel cu stimularea secreției și creșterea concentrației de estrogeni în uter. Deoarece sinteza estrogenelor placentare necesare pentru parturiție este asigurată în concluzie cu suprarenalele fetale, devine clar rolul decisiv al suprarenalelor fetale în procesul de parturiție.

La mijlocul gestației zona fetală ocupă 80-90% din volumul cortical total și produce 100-200 mg de steroid androgenic C19 (dehidroepiandrosteron sulfat), care cantitativ este principalul steroid al cortexului adrenal fetal. (Cortexul fetal mai produce și cortizol, care promovează maturația sistemelor de organe la făt, inclusiv plămânii, tiroida, intestinul). Steroidul C19 este sursa de sinteză în

placentă a estrogenelor. S-a dovedit însă, că steroidul C19 este sintetizat în exclusivitate de zona fetală suprarenaliană (placenta nu poate sintetiza steroidul C19 din pregnenolon sau din progesteron din cauza absenței enzimei, însă poate sintetiza estrogene din steroidul C19). În al treilea trimestru de gestație cortexul adrenal fetal expresează un nivel înalt de enzimă P450c17 și produce cantități mari de steroizi. Combinația a două căi biosintetice în aceste două organe – cortexul adrenal, care sintetizează steroidul C19 și placenta, care sintetizează estrogene din steroidul C19 - se completează reciproc și formează un sistem integral de sinteză a estrogenelor. Or rolul cortexului fetal este de a asigura placenta cu substratul C19 pentru sinteza de estrogene, formând sistemul unic fetal-placentar.

Sincronizarea maturăției fătului și inițierii parturii este crucială pentru supraviețuirea postnatală a fătului. S-a demonstrat, că creșterea activității axei fetale hipotalamus-hipofiză-adrenale nu numai dă start (*trigger*) inițierii parturii, dar și concomitent stimulează maturăția organelor fetale pentru viața extrauterină. La om creșterea secreției cortizoliului din adrenalele fetale în săptămâna finală a gestației inițiază cascada de procese culminată de nașterea neonatului.

Cortizolul stimulează procesele asociate de pregătirea pentru viața extrauterină a fătului – producția surfactantului de plămâni fetală, activarea enzimelor în intestin, rină, pancreas, tiroidă și creier, depozitarea glicogenului în ficat. Astfel supraviețuirea postnatală depinde de maturăția suficientă a organelor, ceea ce permite nou născutului viața extrauterină și independentă de placenta.

Inițierea parturii. Spre finele gestației, în perioada de timp, în care cortexul adrenal fetal sporește sinteza de steroizi C19, placenta v-a sintetiza în abundență estrogene. Concomitent involuția corpului galben conduce la diminuarea sintezei de progesteron. Creșterea concentrației estrogenelor paralel cu micșorarea concentrației progesteronului la finele gestației este indispensabilă pentru determinarea momentului parturii la majoritatea speciilor biologice.

Se consideră, că CRH (*corticotropine releasing hormone*, corticoliberina) servește în calitate de “ciasornic” care participă la determinarea duratei gestației și momentului parturii, iar prin efectele sale directe și cele mediate de cortizol participă la însăși procesul de delivrare. Pe lângă hipotalamus, corticoliberina

mai este sintetizată și de placenta. Începând cu săptămâna a 28 de gestație și până la delivrare crește brusc concentrația de CRH în circulația periferică fetală și maternală. S-a mai stabilit, că spre deosebire de feed-back-ul negativ hipotalamic asupra secreției CRH, în placenta umană glucocorticoizii sporesc secreția CRH (feed-back pozitiv). Astfel, în preajma parturii crește concentrația CRH în circulația placentară ceea ce conduce la creșterea producției glucocorticoizilor fetală, iar acestea conduc la delivrare.

Datele despre prezența în miometriu și membranele fetale a receptorilor pentru CRH, stimularea de către CRH a eliberării PGF₂ din decidua și amnionul uman *in vitro*, potențarea de către CRH a PGF₂ și oxitocinei *in vitro* și *in vivo* sprijină conceptul, conform căruia, la rând cu cortizolul, singur CRH reglează în mod direct parturii umană prin mărirea contractibilității miometrului în travaliu.

Concentrația CRH în plasma maternală este predicativă pentru femeile care vor avea delivrare la timp, prematur sau postterm. Astfel, curba secreției CRH la femeile care au născut prematur are maximum în perioadele mai timpurii ale gestației, ceea ce corelează cu gradul de prematuritate observat la aceste femei. Din contra, la femeile care au născut postterm secreția CRH are maximum în perioadele mai tardive ale gestației, ceea ce corespunde cu postmaturitatea observată.

După nașterea fătului rolul fiziologic major al cortexului adrenalian este asigurarea cu glucocorticoizi, care mențin homeostazia metabolică și răspunsul la stres și cu mineralocorticoizi, care mențin echilibrul hidric și electrolitic. De menționat, că deși aceste funcții în perioada fetală sunt efectuate de steroizii placentari, la primat axa fetală hipotalamus-hipofiza-suprarenale este aptă să răspundă la stres prin creșterea producției de cortizol asemănător cu răspunsul în perioada postnatală, iar în perioada târzie a gestației devine capabilă să secrete și aldosteron.

Rolul glucocorticoizilor în controlul răspunsului imun și inflamator.

Glucocorticoizii (GC) și glucocorticoid-receptorii (GR) de mult timp sunt recunoscuți ca modulatori esențiali pentru un șir mare de procese intracelulare și comunicarea intercelulară.

La mamifere răspunsul imun și inflamator este un proces fiziologic complex, care are importanță crucială pentru homeostazia și supraviețuirea

organismului. Reglarea răspunsului imun și inflamator vizează asigurarea unei reacții adecvate și la timp, însă fără de hiperreacție, ceea ce ar putea prezenta pericol pentru organism. Se consideră, că anume glucocorticoizii sunt hormonii, care menține răspunsul inflamator și imun la nivelul optimal pentru organism.

Două căi de semnale celulare au fost identificate ca reglatori importanți ai imunității și inflamației – factorul nuclear B (*nuclear factor* NF-B) și cascadele de semnale mediate de glucocorticoizi prin receptorii intracelulari glucocorticoizi (*glucocorticoid-mediated signal transduction cascades*).

NF-B și receptorii glucocorticoizilor (GR) sunt factori inducibili de transcripție cu funcții diametral opuse în reglarea răspunsului imun și inflamator: NF-B mediază activarea transcripțională a diferitor citokine proinflamatoare și a genelor angajate în imunitate, iar GR funcționează ca supresori ai imunității și inflamației – inhibă expresia majorității citokinelor activate de NF-B.

Factorul nuclear NF-B este recunoscut ca un factor intracelular ubicvitar ce poate fi activat în diferite tipuri de celule. În celulele nelimfocitare NF-B se află în formă de proteină inactivă sechestrată în citoplasmă. Activarea factorului NF-B se efectuează de numeroase semnale extracelulare proinflamatoare - viruși și proteine virale, lipopolizaharidele bacteriale, citokinele proinflamatoare de tipul TNF - *alfa*, IL-1, IL-2, agenți ce alterează ADN, stresorii oxidativi și a. În momentul, în care acești stimuli extracelulari acționează asupra celulelor se activează calea de semnalare intracelulară cu deplasarea NF-B activat spre nucleul celulei. Concomitent crește dramatic activitatea transcripțională a NF-B activat. O dată activat NF-B se leagă de *sites*-urile cromatinei și modulează expresia genelor. Mai multe varietăți de gene reactive la NF-B se includ în răspunsul imun și inflamator provocat de semnalele proinflamatoare extracelulare. Este bine studiat rolul NF-B în sistemul imun (dezvoltarea limfocitelor, răspunsul inflamator, mecanismele protective), iar investigațiile recente implică NF-B ca un reglator important al apoptozei și dezvoltării embrionare.

În celulele imune NF-B reglează în mod pozitiv expresia unui număr mare de gene angajate în imunitatea mamiferelor și răspunsul inflamator. Lista genelor transcripțional reglate de NF-B este impunătoare: factorii de ceștere,

moleculele de adeziune celulară, selectinele, citokinele IL-1,2,6,8, TNF, *beta*-interferonul, limfotoxina, proteinele fazei acute (angiotensinogena, proteina precursora amiloidului seric A), factorii complementului, imunoreceptorii, receptorii limfocitelor T și MHC clasa I și II, factorii antiapoptotici.

Corticosteroizii acționează prin intermediul receptorilor specifici. Familia de receptori steroizi include receptorii specifici pentru glucocorticoizi (GR), mineralocorticoizi (MR), progesteron (PR), estrogeni (ER). Toți membrii a acestei superfamilii de receptori nucleari funcționează printr-un mecanism comun similar, evoluând în calitate de factor transcripțional ligand-dependent ce se leagă de ADN și funcționează prin interacțiunea cu aparatul bazal transcripțional.

În absența glucocorticoizilor receptorii steroizi clasici sunt reținuți în citoplasmă în stare inactivă, fiind asociați cu proteinele reglatoare a șocului termic. Conformarea inactivă a GR demonstrează o afinitate înaltă pentru liganzii steroizi. Odată incorporați în celulă glucocorticoizii se leagă de receptorii citoplasmatici inactivi și produc activarea acestora, care constă în modificarea conformației receptorilor, disocierea de la proteinele reglatoare de șoc termic și hiperfosforilare. Receptorii activați sunt translocați rapid spre nucleul celular, unde se leagă de secvența specifică a ADN denumită glucocorticoid-reactivă. Aceasta induce sau crește transcripția genei – țintă, presumativ prin interacțiunea cu aparatul transcripțional bazal.

Glucocorticoizi și receptorii glucocorticoizilor reglează genele imunității, genele metabolice, canale și transportori.

Acțiunea generală a GC constă în inducția inhibitorilor genelor proinflamatoare (gena IB, care inhibă NF-B) și supresia genelor imunității și a genelor proinflamatoare- expresia citokinelor proinflamatoare, care sunt cheie reglatoare a răspunsului imun și reacției inflamatoare – IL-1,2,3,4,6,8,10,12 din epiteliul pulmonar, limfocitele periferice etc., TNF și IFN din limfocitele periferice, E-selectina din epiteliul pulmonar, moleculele adezive (ICAM-1, ELAM-1) din epiteliul pulmonar și celulele endoteliale, ciclooxigenaza 2 (furnizoare de PG), inhibitorul NO-sintetazei din hepatocite.

GC iduc mai multe gene metabolice – tirozinaminotransferaza, glutaminsintetaza, glicogensintetaza, glucoza-6-fosfataza, glutaminaza, fibrinogenul, colesterol-7-hidrolaza, argininsuccinatsintetaza, arginaza din ficat,

ob/leptin din adipocite, transportorul ileal al acizilor biliari, canalele de sodiu din plămâni fetalii, acvaporina 1 (eritroleucemia la șoareci) endotelina din miocitele vasculare, beta-2-microglobulina din ficat.

NF-B și GC sunt antagoniști fiziologici. NF-B este factorul transcripțional cheie - proimun și proinflamator, iar GR activat de ligand sunt supresori puternici a imunității și inflamației.

Rolul glucocorticoizilor în reacția stres.

Secreția GCs este răspunsul endocrin clasic la stres. În pofida acestui fapt rămâne controversat rolul GCs în stres.

Conform viziunii lui Hans Selye GCs este mediatorul stresului, care permite manifestarea sau stimulează stres - răspunsul. Din contra, un punct de vedere revizionist postulează, că GCs supresează stres răspunsul prevenind superactivitatea patologică (reacțiile hiperergice).

Acțiunile GCs sunt proiectate asupra sistemului cardiovascular, volumului lichidelor, imunității și inflamației, metabolismului, proceselor neurobiologice și reproducției.

În viziunea contemporană esența fiziologică a hipersecreției GC induse de stres nu este protecția contra factorului stresogen, ci protecția organismului de efectul reacțiilor de apărare activate de stres. GC îndeplinesc această funcție prin readucerea la adecvat a reacțiilor de apărare exagerate, care singure amenință homeostazia. Alegoric stresul se prezintă ca un incendiu, reacțiile de apărare sunt apa utilizată în stingerea focului, iar GC au rolul de a preveni dauna eventuală produsă de apă.

Reacția stres parcurge câteva faze (“unde”).

Prima “undă” a stresului apare în timp de secunde după acțiunea factorului stresogen și include: 1) creșterea secreției de catecolamine (CA) în SN simpatic; 2) cu 10 secunde mai târziu survine eliberarea CRH hipotalamic în circulația portală; 3) scăderea secreției hipotalamice de gonadoliberrine (GnRH) și în scurt timp după aceasta scăderea secreției gonadotropinelor hipofizare; 4) secreția prolactinei (PRL) și a somatotropinei (STH); 5) secreția glucagonului. În caz de hemoragie prima undă include de asemenea și secreția arginin-vasopresinei (AVP) și a reninei de către rinichi (la alți stresori are loc doar secreția moderată de AVP); acest răspuns este specific, deoarece pierderea fluidelor (cum se întâmplă în hemoragie) trebuie analizată ca o fațetă aparte a stresului.

Secreție rapidă a hormonilor din unda 1 exercită majoritatea efectelor sale prin mesagerii secunzi intracelulari timp de la câteva secunde până la câteva minute.

A doua undă, mai înceată, include secreția hormonii steroizi. În timp de minute secreția GC este stimulată, iar cea a steroizilor gonadali – inhibată. Deoarece acțiunea steroizilor este genomică aceasta se manifestă doar peste o oră de la începutul reacției stres, iar diminuarea nivelului steroizilor reproductivi apar doar peste câteva ore. Efectele din unda a doua mediate de steroizi sunt: 1) mobilizarea energiei spre mușchii ce exercită efort (de ex., prin mobilizarea energiei stocate, inhibiția stocării de mai departe a energiei, gluconeogeneză); 2) creșterea furnizării substratului energetic spre mușchi prin creșterea perfuziei mușchilor; 3) creșterea perfuziei cerebrale și utilizării locale de glucoză cu ameliorarea activității cognitive; 4) stimularea funcției imune; 5) inhibiția funcțiilor reproductive și comportamentale (declinul rapid al comportamentului sexual proceptiv și receptiv la ambele sexe și pierderea erecției la masculi); 6) inhibiția apetitului și consumului hrăni. În cazuri particulare (hemoragia cu pierderea de lichide) răspunsul include de asemenea retenția apei prin mecanisme renale și vasculare.

Glucocorticoizii în funcție de concentrație și de faza stresului exercită acțiuni diferite: acțiune permisivă, stimuloare, supresivă și preparativă.

Acțiunea permisivă a glucocorticoizilor este primul mecanism defensiv, prin care organismul se opune stresului și pare avantajoasă pentru medierea răspunsului la stresor. Ea se caracterizează prin faptul, că GC în concentrații fiziologice (secreția bazală) amplifică acțiunea catecolaminelor, secretate în prima undă a răspunsului sters; din contra, lipsa GC în perioada anterioară stresului atenuează răspunsul la stresor.

Acțiunea stimuloare a glucocorticoizilor este de asemenea avantajoasă în mediația răspunsului la stresor și constă în faptul, că nivelul de GC indus de stres stimulează (amplifică) acțiunea hormonilor din prima undă a răspunsului sters și reacțiile fiziologice timpurii provocate de stresor; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres atenuează răspunsul fiziologic la stresor.

Acțiunea supresivă a glucocorticoizilor vizează evitarea stres-răspunsului exagerat (supraloviturii), care poate fi nocivă pentru organism și constă în faptul, că nivelul înalt de GC indus de stres inhibă acțiunea hormonilor în prima

undă de stres-răspuns și modificările fiziologice induse de acțiunea stresorului; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres amplifică răspunsul fiziologic la stresor cu consecințe eventual patologice.

Acțiunea preparativă a glucocorticoizilor modifică calitatea stres-răspunsului repetat și constă în faptul, că nivelul înalt de GC indus de stres interacționează cu hormonii primei unde de răspuns a stresului ulterior (repetat) și modifică răspunsul timpuriu la stresul repetat; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres modifică răspunsul fiziologic la acțiunea repetată a stresorilor. Modularea poate fi mediatorie sau supresivă.

Toate acțiunile enumerate se manifestă în ansamblu și sunt rare cazurile, în care acțiunea GCs constă doar dintr-un efect (de ex., permisiv, supresiv, stimulator sau preparativ). Principial toate pot avea loc în funcție de concentrația GCs, curba doză-efect, de receptorii prin care se efectuează acțiunea.

Deoarece efectele GCs se manifestă din momentul ce hormonii se leagă de receptorii săi, perioada latentă este de la câteva minute până la câteva zile, iar acțiunea hormonului durează de la câteva ore până la zile și săptămâni în dependență de durata vieții mRNA și proteinelor ce transmit efectul. Durata acțiunii hormonilor poate avea influență majoră asupra răspunsului. Excesul de GCs este benefic sau fără consecințe nocive timp de câteva zile, însă devine fatal în cazul, în care durează mai mult.

Or GCs țin apărarea primară a organismului prin evitarea superloviturii și reduc efectele potențial nocive ale primei apărări.

Activitățile biologice ale GC în stres.

Majoritatea organismelor și sistemelor fiziologice sunt susceptibile la acțiunea GCs. Cele mai bine studiate efecte ale GCs sunt următoarele: tonusul cardiovascular, volumul lichidelor și răspunsul la hemoragie, imunitatea și inflamația, metabolismul, funcțiile neurale și comportamentul, reproducția.

Efectele cardiovasculare a GCs constă în creșterea presiunii arteriale, frecvenței cardiace și debitului cardiac cu redistribuirea sângelui pentru mușchi prin constricția vaselor renale și mezenteriale și dilatarea vaselor mușchilor scheletici. Aceste efecte ale GCs se datorează efectului inotrop pozitiv al GCs și acțiunii lor permissive pentru catecolamine. Efectul permisiv al GCs pentru catecolamine se traduce prin creșterea sintezei de catecolamine în structurile

adrenergice (induc fenilalanin-N-metiltransferasa (PNMT), prelungesc acțiunea CA în joncțiunile neuromusculare prin inhibiția recaptării catecolaminelor din fanta sinaptică și prin micșorarea nivelului periferic de COMT (catecol-O-metiltransferasa) și MAO (monoaminoxidaza) – enzime, care degradează catecolaminele, prin mărirea sensibilității sistemului cardiovascular (măresc capacitatea de legare și afinitatea receptorilor adrenergici în mușchii netezi vasculari, a receptorilor G cuplați cu proteinele și cresc sinteza de cAMP induse de CA. În mod indirect, prin inhibiția sintezei de PG, GCs blochează efectul vasodilatator al acestora. În majoritatea cazurilor GCs facilitează interacțiunea simpatică, iar efectul fiziologic predominant este creșterea permisivă a activității cardiovasculare în stres. Astfel prin acțiunea sa permisivă GCs mediază componenta cardiovasculară a stresului. Mobilizarea de către GCs a tonusului cardiovascular constituie adaptația vitală la stres. Diferiți stresori demarează activitatea cardiovasculară; acest efect este primordial mediat de SN simpatic, iar GCs amplifică acest efect. Înlăturarea GCs abolește răspunsul cardiovascular la stres.

Hemoragia este un stresor special diferit de alte feluri de stres prin creșterea secreției argininvasopresinei (AVP) și reninei, cu vasoconstricție și reținerea apei. Crucială pentru hemoragie este hipersecreția (supralovitura) de AVP, care rezultă vasoconstricție în circulația hepatică și coronariană. Aceasta produce ischemie și ulterior insuficiență coronariană și hipoglicemie profundă (lipsa perfuziei hepatice minimalizează gluconeogeneza). GCs indirect inhibă secreția AVP și astfel limitează răspunsul vasoactiv la hemoragie. Din punct de vedere al homeostaziei importanța supresiei de către GCs a răspunsului la hemoragie constă în protecția organismului de eventualele leziuni sau moartea provocată de mecanismele defensive proprii.

Acțiunea *imunopresivă și antiinflamatoare* a GCs constă în inhibiția sintezei, eliberării și eficacității citokinelor și a altor mediatori ce promovează reacția inflamatoare și umună. Aceasta include IL-1,2,3,4,5,6,12, IFN-gama, mediatori și enzime inflamatoare așa ca histamina, eucosanoide, oxid nitric, colagenaze, elastaze, activatorul plasminogenului. GCs reduce sinteza eucosanoidelor prin inhibiția expresiei formelor inducibile de ciclooxigenaza-2. GC inhibă sinteza de molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1), prezența antigenului și expresia proteinelor MHC de clasa II, reduc activarea și

proliferarea T și B celulelor, suprează chimiotactismul limfocitelor, monocitelor și granulocitelor cu reducerea acumulării celulelor fagocitare în focarul inflamator. GCs de asemenea conduc la atrofia timusului și alte țesuturi limfoide prin inițierea apoptozei în precursorii celulelor B și T și în celulele mature.

Acțiunile metabolice. În stres nivelul glicemiei se ridică rapid, parțial prin mobilizarea din rezerve, prin inhibiția înmagazinării, prin dezvoltarea rezistenței insulinice. Aceste modificări sunt induse de CA, glucagon și somatotropină. Efectul proeminent al acțiunii GCs este hiperglicemia prin stimularea apetitului de către nivelul jos de GCs, stimularea glicogenolizei și neoglicogenezei prin intermediul glucagonului și CA, ceea ce constituie răspunsul imediat la stresor; stimularea gluconeogenezei și depozitării glicogenului în ficat, inhibiția transportului și utilizării periferice a glucozei, mobilizarea lipidelor prin lipoliză în adipocite și a aminoacizilor prin inhibiția sintezei de proteine și stimularea proteolizei în mușchi. GCs și insulina au acțiune opozită asupra glicemiei și de asemenea asupra apetitului, gluconeogenezei, transportului glucozei, atrofiei mușchilor, sintezei de proteine, lipolizei, lipogenezei; totodată GCs și insulina sunt sinergiști în depozitarea glicogenului în ficat și lipogeneză. Nivelul crescut de GCs măresc concentrația insulinei. Hipercortizolemia cronică (de ex., b. Cushing) provoacă atrofie musculară pronunțată, acumularea și redistribuirea grăsimilor, are acțiune diabetogenă.

Efecte neurobiologice. În câteva secunde stresul crește utilizarea glucozei de către creier. Factorii stresanți facilitează formarea memoriei.

Stresorul inhibă comportamentul reproductiv. Aceasta include declinul concentrației portale de GnRH și secreției de gonadotropine hipofizare în primele minute. Ca consecință are loc atenuarea rapidă a capacității erectile și declinul proceptivității și receptivității sexuale la ambele sexe. În prima undă hormonală acest efect este mediat central – CRH inhibă fiziologia și comportamentul reproductiv, iar administrarea antagoniștilor CRH parțial reversează supresia secreției de LH indusă de stres. Opiatii eliberați în stres de asemenea suprează reproducția și, la fel ca și CRH, inhibă secreția GnRH. SN simpatic are proprietăți antireproductive – blochează erecția inițiată de stimularea parasimpatică. Or GCs dereglează fiziologia reproductivă prin micșorarea secreției GnRH și a LH, prin reducerea reactivității gonadelor la LH

și micșorarea concentrației receptorilor LH. Probabil, aceste efecte nu sunt provocate de concentrațiile bazale de GCs. Astfel, adrenalectomia la animalele nestresate nu ridică nivelul de testosteron, ceea ce indică că dozele bazale de GCs nu sunt suficiente pentru dereglarea reproducției. Administrarea a 20-100 mkg/kg/zi de dexametazon timp de 5 zile nu micșorează nivelul bazal de LH la masculi, în timp ce 500 mkg fac aceasta în mod dramatic.

30.2.1. Hipo- și hipersecreția glucocorticoizilor.

Cauzele *hipersecreției glucocorticoizilor*, în afară de reacția stres, sunt procesele hipotalamice (hiperproducția de CRH), hipofizare (hiperproducția de corticotropină) sau procesele din suprarenale cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv hipercorticism terțiar, secundar și primar).

Manifestările hipercorticismului reies din activitățile biologice ale glucocorticoizilor și constă în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului și țesutului limfoid, ulceratie sau recidivarea ulcerilor preexistente gastrice și duodenale, imunosupresie, rezistență scăzută la infecții, hiperglicemie cu toleranța scăzută la glucoză, limfocitopenia, eozinopenia, dereglări reproductive și sexuale.

Cauzele *hiposecreției glucocorticoizilor* pot fi procesele hipotalamice, hipofizare și suprarenaliene. Din afecțiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecții grave (septicemia), tuberculoza, metastaze tumorale, intoxicații, procese autoimune.

Se manifestă prin astenie nervoasă și musculară, hipotensiune arterială, colaps, insuficiență cardiovasculară, hiponatriemia și retenția potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreția ACTH cu hiperpigmentația pielii (în insuficiența primară; în insuficiența secundară și terțiară nivelul ACTH este scăzut), rezistența scăzută la stres, infecții, predispoziția la boli alergice.

30.2.2. Hipo- și hipersecreția aldosteronului

Hiperaldosteronismul poate fi primar și secundar. Hipoaldosteronismul primar prezintă tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor și se manifestă prin fenomene renale (oliguria și ulterior poliuria) și neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) și cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constă în retenția sodiului (hipernatriemie) și pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieșirea din celulă a potasiului cu intrarea în celule a sodiului,

ceea ce provoacă hiperhidratare intracelulară, inclusiv și a endoteliocitelor, ceea ce, la rând cu sensibilizarea vaselor față de catecolamine, conduce la îngustarea lumenului vaselor cu hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv hipokaliemiei.

Hiperaldosteronismul secundar este consecutiv hipovolemiilor sau ischemiei rinichilor cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, degradarea insuficientă a aldosteronului de către ficat și acumularea în exces a acestuia.

Hipoaldosteronismul se întâlnește mai rar și este în relație cu defecte enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, dereglarea mecanismelor de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reținerea potasiului și hiperkaliemie, astenie musculară și nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

30.2.3. Hipo- și hipersecreția corticosteroidilor sexuali.

Forma congenitală a hipersecreției corticoidilor sexuali este cauzată de hiperplazia congenitală a suprarenalelor și se manifestă prin modificarea organelor sexuale la naștere – izosexuală la băieți și heterosexuale la fete. La băieți se manifestă prin testicule mici, penis dezvoltat, pilozitate pronunțată, oprire în creștere. La fete survine pseudohermafroditism, intersexualitate, hipertrofia clitorisului cu aspect de penis și a labiilor mari, pilozitate pubiană androgenă, voce îngroșată, hirsutism.

Alte forme de hipersecreție sunt cauzate de tumori ale corticosuprarenalelor, hipersecreția ectopică de corticosteroidi sexuali, insuficiența de 21-hidroxilază cu scăderea secreției cortizolului, hipersecreție de ACTH și stimularea sintezei androgenelor. Se manifestă la băieți prin azoospermie (forma feminizantă), atrofi testiculară, iar la fete – prin atrofi utero-genitală, lipsa dezvoltării glandelor mamare, amenoree, inversiunea instinctului sexual, virilism, hirsutism.

Sindroamele adrenogenitale sunt în relație cu secreția de către suprarenale a androgenelor și estrogenelor. Manifestările clinice depind de sex, vârstă și de hormonii secretați în exces (androgene sau estrogenes) și se manifestă prin două forme – izosexuală și heterosexuale. La bărbați secreția excesivă de androgene (androstendion și adrenosteron) provoacă inhibiția secreției hormonilor gonadotropi cu atrofierea ulterioară a glandelor sexuale. La femei are loc

atrofierea caracterelor sexuale primare, involuția caracterelor sexuale secundare, masculinizarea, musculatură viguroasă (acțiunea anabolică a androgenelor). La băieți are loc pubertatea precoce, iar la bărbați se evidențiază efectul anabolic.

Hipersecreția estrogenelor provoacă la fete pubertate precoce, la bărbați – involuția caracterelor sexuale secundare, feminizarea.

30.3. Fiziopatologia glandei tiroide

Hormonii tiroidieni. Sinteza hormonilor tiroidieni constă din câteva procese. Inițial tireocitele captează din sânge și concentrează ionii de iod. Iodul alimentar provine din apa potabilă, din sarea iodată și din pâine (de ex., în SUA), din medicamente, din dezinfectantele ce conțin iod, din preparatele de contrast radiologic. În genere aportul de iod este de cca 200-500 mcg pe zi. În regiunile geografice cu o carență severă de iod aportul zilnic poate constitui doar 10 mcg. Iodul alimentar este rapid absorbit din intestin în sânge și împreună cu iodul extras din tiroxină (T₄) la deiodinare constituie *pool*-ul extraglandular al iodului anorganic, echilibrat dinamic cu glanda tiroidă și rinichii. Cantitatea de iod captată zilnic de tiroidă din sânge este de cca 100 mcg. Perioada de înjumătățire a iodizilului în plasma sanguină la persoanele fără afecțiuni renale este de 2-5 ore. La subiecții normali care consumă zilnic cca 150 micrograme de iod *clearance*-ul iodului este de 10-25 ml pe minut; *clearance*-ul renal este de 30 ml pe minut; acesta rezultă predominant din filtrația glomerulară, deoarece nu există date despre secreția tubulară sau transportul activ al iodului.

Ionii de iod sunt încorporați în tiroidă contra gradientului de concentrație. Aici ei sunt transferați în compuși organici de către peroxidaza tiroidiană și eliminați din celulă în lumenul foliculului. Concomitent în reticulul endoplasmatic granular are loc sinteza polipeptidei tireoglobulinei. Tireoglobulina este proteina – matrice pe care se sintetizează hormonii tiroidieni în glanda tiroidă. Tireoglobulina este o glicoproteină care încorporează și conține cca 110 radicali ai tirozinei și are funcție de iodinare. Tireoglobulina sintetizată în reticulul endoplasmatic ulterior este de asemenea eliminată prin exocitoză prin partea apicală a membranei citoplasmice a tireocitului în lumenul foliculului. Tireoglobulina este locul de incorporare a iodului în tireoglobulină și de asamblare a ioditironinelor din ioditirozine – cuplul din două molecule de diioditironină rezultă tetraioditironina (T₄, tiroxina), iar cuplul diioditironina și monoioditironina rezultă triioditironina (T₃). În tireocite proteazele clivează tireoglobulina în molecule de tetra- și triioditironină, care sunt secretate în circulația sanguină și limfatică.

Sinteza hormonilor tiroidieni este reglată de hormonul tireotrop (TSH) (mecanismul extratiroidian) și de concentrația iodului în sânge (mecanismul intratiroidian). Hormonul tireostimulant (TSH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. Secreția hormonului tireostimulant este reglată la nivel hipotalamic de către tiroliberină, iar la nivelul adenohipofizei de către hormonii tiroidieni (forma liberă) prin mecanismul de retrocontrol negativ. Mecanismul intratiroidian constă în următoarele. La aportul excesiv de iod acesta inhibă incorporarea ionilor de iod în compuși organici și reduce sinteza hormonală (efectul Wolff-Chaikoff), iar în caz de carență de iod tireoglobulina este puțin iodată, crește raportul MIT/DIT, este favorizată sinteza de T₃ în raport cu sinteza de T₄. Or există un mecanism adaptational destinat de a produce un hormon de activitate biologică mai mare - triioditironina.

TSH interacționează cu receptorii specifici de pe membrana tireocitelor, stimulând prin intermediul mesagerilor secunzi intracelulari captarea și oxidarea iodului, incorporarea acestuia în tireoglobulină, proteoliza tireoglobulinei și formarea hormonilor tiroidieni – T₄ și T₃. Acțiune stimuloare asupra secreției

hormonilor tiroidieni au alimentele proteice, temperatura joasă, întunericul, gestația, parturiția, lactația; din contra – temperatura înaltă, lumina puternică inhibă activitatea tiroidiană.

Hormonii tiroidieni tetraiodtironina (T_4) și triiodtironina (T_3) circulă în sânge sub formă legată cu proteinele transportoare - TBG (*thyroxine binding globulin*) sau albumină; variația formelor de transport modifică bilanțul hormonal. Astfel, în cazul în care TBG este crescută, crește și concentrația de T_4 total paralel cu concentrația normală de T_4 liber (de ex., în gestație, la administrarea de hormoni estrogeni sau progestativi); dacă nivelul de TBG este dimunat scade de asemenea și concentrația de T_4 total în timp ce concentrația de T_4 liber este normală (în sindromul nefrotic, ciroza hepatică).

Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni este efectuat de trei enzime, care catalizează deiodinarea hormonilor tiroidieni în țesuturi. Deiodinaza tip I este responsabilă de deiodinarea T_3 în T_3 ; această enzimă produce aproape în exclusivitate T_3 circulant în sânge. Deiodinaza tip II are aceiași acțiune și este expresată în creier, hipofiză, țesutul adipos și în placentă. Deoarece activitatea deiodinazei tip II crește odată cu micșorarea disponibilității de T_4 , se consideră, că activitatea acestei enzime reprezintă mecanismul homeostatic de menținere a producției de T_3 în țesuturile periferice, inclusiv și în placentă la gravidele cu hipotiroidism, ceea ce asigură fătul cu cantitatea necesară de tiroxină necesară pentru organogeneză. Placenta mai conține și deiodinaza tip III, care convertește T_4 în T_3 , iar T_3 în T_2 .

Acțiunea biologică a hormonilor tiroidieni. Triiodtironina este hormonul tiroidian primar, iar tetraiodtironina (tiroxina) servește în calitate de precursor pentru sinteza de T_3 prin deiodinare sub acțiunea iodtironin deiodinazei. Conversia periferică a T_4 în T_3 servește la stabilizarea nivelului de T_3 circulant. Nivelul seric de T_4 joacă rol suplimentar în homeostazia hormonilor tiroidieni. În stările caracterizate prin concentrația joasă de T_4 în ser din cauza deficienței de iod crește activitatea iodtironin-deiodinazei în creier, ceea ce rezultă amplificarea conversiei T_4 în T_3 și compensarea parțială a deficienței de hormon prin mărirea activității acestuia.

Interrelațiile T_4 - T_3 capătă o importanță deosebită în perioada dezvoltării antenatale a creierului. Creierul este deosebit de bogat în tipul II de iodtironin-deiodinază. Creșterea activității acestei enzime la animalele hipotiroidiene în scopul menținerii nivelului intracelular de T_3 sugerează, că interacțiunea T_3 cu receptorii specifici nucleari este o etapă critică în mediere acțiunii acestui hormon asupra creierului.

T_3 este fixat de receptorii nucleari T_3R cu o afinitate mai mare pentru T_3 decât pentru T_4 , iar interacțiunea hormonului cu receptorii inițiază cascada de evenimente nucleare, care rezultă amplificarea sau inhibiția expresiei acelor gene, de care s-a fixat complexul T_3 - T_3R .

Rolul hormonilor tiroidieni maternali în dezvoltarea creierului fetal este crucială. Studiile au demonstrat, că la embrionul uman cu hipotiroidism transferul transplacental maternal-fetal asigură cca 25-50% din necesitățile de T_4 pentru dezvoltarea normală a fătului. Ca răspuns la scăderea concentrației de T_4 crește activitatea tipului II de 5-deiodinază în creierul fetal, ceea ce asigură menținerea nivelului normal sau aproape normal de T_3 în creier (dar nu și în alte țesuturi). Deoarece după naștere dispare sursa maternală de T_4 acești copii pot avea un nivel normal de dezvoltare intelectuală doar la un tratament prompt început chiar de la naștere.

Hormonii tiroidieni posedă efecte metabolice, funcționale și morfogenetice.

Efectele metabolice constau în intensificarea proceselor oxidative, creșterea consumului oxigenului în mușchi, miocard, ficat, piele, creșterea termogenezei (efectul calorigen) prin decuplarea oxidării și fosforilării. Hormonii tiroidieni intensifică lipoliza și inhibă lipogeneza, activează sinteza colesterolului concomitent cu intensificarea utilizării și eliminării din organism a acestuia. La fel ca și adrenalina hormonii tiroidieni intensifică glicogenoliza, inhibă glicogenogeneza, contribuie la proteoliză și neoglucogeneza.

Hormonii tiroidieni activează sistemele simpatoadrenal și cardio-vascular, stimulează eritropoieza, secreția glandelor digestive și apetitul.

Efectele morfogenetice constau în dezvoltarea somatică, formarea SNC în perioada embriogenezei și postnatală timpurie.

Estimarea funcției glandei tiroide se efectuează prin explorarea funcției bazale sau dinamice a tiroidei; captarea și distribuția intratiroidiană a iodului radioactiv; efectele periferice ale hormonilor tiroidieni. Dozarea statică include măsurarea iodemiei sau ioduriei timp de 24 ore; analiza formelor libere – T_4 liber (normal 11-23 pmol la litru) și T_3 liber (normal 3-8 pmol la litru). (De menționat, că în cazul prezenței anticorpilor anti- T_3 se mărește artificial valoarea T_3 liber.). Pentru practica cotidiană este suficientă dozarea T_4 și TSH. Din alte probe fac parte: tireoglobulina, care este dozată pentru monitorizarea cancerului tiroidian și care este crescută și în unele forme de tiroidită, la fumători, la gravide, la persoanele cu gușă, în prezența anticorpilor anti-TG și scăzută în tiretoxicoze.

Calcitonina secretată de celulele C ale tiroidei poate fi dozată prin determinarea atât a secreției bazale, cât și celei stimulate prin administrarea pentagastrinei. Hipersecreția calcitoninei permite diagnosticarea hiperplaziei celulelor C, a carcinoamelor tiroidiene medulare; ea poate fi crescută în tiroidita cronică, insuficiența renală, în hipercalcemie, hipergastrinemie.

Măsurarea cheltuelilor totale de energie în condiții bazale (metabolismul bazal) prin calorimetria indirectă este de asemenea un individiu al secreției tiroidiene.

Teste dinamice. Administrarea intravenoasă a 200 μ g de TRH (*Thyrotropin-Releasing-Hormone*) rezultă secreția de TSH cu maximumul peste 30 minute. Testul cu TRH apreciază reactivitatea tireotropului adenohipofizar, care depinde de integritatea celulelor tireotrope, de nivelul hormonemiei – excesul de hormoni tiroidieni endo- sau exogeni inhibă răspunsul tireotrop. Răspunsul tireotrop permite diferențierea hipotiroidismului central hipofizar (secundar) de cel periferic (primar). Lipsa răspunsului la TRH în perioada tratamentului gușei sau cancerului tiroidian cu hormoni tiroidieni mărturisește despre o inhibiție fiziologică tireotropă.

Scintigrafia și curbele de fixație.

Captarea iodului radioactiv de către tiroidă necesită injecția de iod radioactiv (I_{131} sau I_{123}), se exprimă în procente de iod captat în raport cu doza totală administrată (normal – 20% către ora a 6, 40% către 24 ore) și reflectă secreția hormonală bazală, care este ridicată în caz de hipertiroidism. Această probă este contraindicată gravidelor și copiilor, în supraîncărcarea organismului cu iod (medicamente iodate),

Scintigrafia izotopică oferă o imagine a glandei și se efectuează cu Tehnețiu 99, însă doar scintigrafia cu iod radioactiv corespunde imaginii funcționale a glandei. Astfel se poate de studiat aspectul funcțional al unui nodul, care poate fi “fierbinte” în caz de hiperfixație sau “rece” în caz de hipofixație.

Dozarea autoanticorpilor anti-peroxidazici (anti-TRO) este informativă în 80% cazuri de tiroidită Hashimoto, anticorpii antireceptori TSH (IgTS) și antitireoglobulinici (anti-TG) se depistează în 80% de cazuri de boala Basedow. Tot odată 10% de subiecți normali posedă anti-TG și anti-TPO fără patologie tiroidiană.

Hipertiroidismul.

Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncție tiroidiană cu excesul de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene (gradul avansat se numește tioretotoxică). Se disting trei forme de hipertireoză: primară prin afecțiuni primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundare prin afecțiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) și terțiară prin afecțiunea celulelor neurosecrete de TRH ale hipotalamusului. Cea mai frecventă formă este gușa difuză toxică, patogenia căreia constă în elaborarea de anticorpi

tiroidstimulatori (reacție alergică tip V), care interacționând cu receptorii TSH de pe membrana tireocitelor activează secreția hormonilor tiroidieni. Concomitent prin feed-back negativ hiperhormonemia inhibă secreția TSH hipofizar.

Hipertiroidismul reprezintă o consecință a hiperfuncției totale sau a unei părți a glandei tiroide. Entitatea nozologică cea mai frecventă este boala Basedow, care prezintă o hiperfuncție tiroidiană autonomă de natură autoimună. Patogenia constă în stimularea excesivă de natură autoimună a tiroidei independent de adenohipofiză de către anticorpii anti-receptori membranari (receptorii pentru TSH). Consecințele hiperstimulării tiroidiene sunt hiperplazia parenchimatooasă cu infiltrație limfocitară și efectele periferice ale hipertiroidismului.

Tireotoxicoza “artificială” și cea iatrogenă poate fi indusă de consumul excesiv de hormoni tiroidieni (deseori clandestin, în special cu scop de slăbire).

Hipertiroidismul de orice origine se manifestă prin dereglări neurologice și psihice, metabolice, cardio-vaculare.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin decuplarea oxidării și fosforilării în mitocondrii, diminuarea sintezei de ATP, creșterea concentrației de ADP și fosfor anorganic, intensificarea energogenezei și calorigenezei, creșterea metabolismului bazal. Metabolismul glucidic se caracterizează prin activarea fosforilazei hepatice cu intensificarea glicogenolizei, depleția ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei și intensificarea absorbției glucozei din intestin, hiperglicemie. Activarea ciclului pentozofosforic de către hormonii tiroidieni conduce la sinteza de NADPH. Totodată se activează și insulina hepatică, degradarea accelerată a insulinei și deficiența acestui hormon, ceea ce stimulează secreția insulinei, care fiind îndelungată poate epuiza funcțional pancreasul endocrin. Dereglarea metabolismului proteic constă în intensificarea catabolismului proteinelor, bilanț negativ de azot, excreția intensă de azot, potasiu și fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia mușchilor striati, osteoporoză). Dereglarea metabolismului lipidic se manifestă prin sensibilizarea fibrelor simpatiche din țesutul adipos cu lipoliză intensă, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiția lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercetonemie, cetonurie.

Manifestările neurogene se traduc prin creșterea excitabilității SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efectele specifice.

Manifestări cardiovasculare constă în creșterea concentrației de beta-adrenoreceptori în cord și hipersensibilizarea organului la acțiunile adrenergice, degradarea hormonilor tiroidieni cu formarea de produși denumiți pseudocatecolamine. Acțiunea cardiotropă a hormonilor tiroidieni constă din suma acțiunii cardiotope pozitive și a efectelor metabolice în miocard – intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării și fosforilării, depleția rezervelor de glicogen și creatinfosfat, crește conținutul de acid lactic. În rezultat survine hiperfuncția cardiacă – tahicardia, creșterea excitabilității, fibrilație atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociație cu dereglările metabolice conduce la degenerescența miocardiocitelor (miocardiostrofie), insuficiența circulatorie cardiogenă.

În hipertiroidism crește și tonusul arteriolelor cu hipertensiune arterială.

Semnele clinice cardinale ale hipertiroidismului sunt slăbirea rapidă paradoxală alături de apetitul păstrat sau chiar cu bulimie, slăbirea predominantă a mușchilor proximali (de ex., m. quadriceps cu “simptomul taburetei” – subiectul așezat pe scaun nu se poate ridica în picioare), miastenie; tahicardie constantă în repaus cu ritmul sinuzal (100-130 pe minut), care se agravează la efort, dispnee la efort, gușa difuză omogenă cu implicarea ambilor lobi tiroidieni, privire strălucitoare, simptoame palpebro-retractile – retractia pleoapei superioare cu apariția limbului cornean de sus, asinergia oculo-parpebrală la privirea în jos concomitent cu mărirea limbului cornean de sus, clipire rară; exoftalmie simplă (este prezentă în 85% de cazuri fără a fi specifică pentru b. Basedow; în tiroidită Hashimoto incidența simptomului este de 10%). Exoftalmia se datorează unui edem a mușchilor retrobulbari, care împing în afară globul ocular, făcând apariția limbului cornean de sus și de jos.

Din alte simptoame fac parte iritabilitatea, comportament instabil, tremor și gesturi stângace, oligohipomenoree, osteoporoză în special în menopauză, astenie sexuală, impotență și ginecomastie la bărbați, termofobie, sete. Este caracteristic mixedemul pretibial datorat infiltrației edemațioase și inflamatorice a jambei la nivelul crestei tibiale.

Hipotireoidismul.

Hipotireoidismul este starea caracterizată prin insuficiența hormonilor tiroidieni și(sau) prin diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotireoidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecțiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carența de iod), secundar (afecțiuni hipofizare cu insuficiența tireotropinei) sau terțiar (afecțiuni hipotalamice cu insuficiența TRH).

Hipotireoidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulți – prin mixedem.

Hipotireoidismul se manifestă prin dereglări ale metabolismului energetic (diminuarea proceselor oxidative, scăderea metabolismului bazal), glucidic (diminuarea activității fosforilazei cu acumularea de glicogen în ficat, diminuarea activității hexokinazei cu dereglarea absorbției glucidelor din intestin, diminuarea oxidării glucidelor cu deficitul de oxaloacetat, a ciclului pentozofosforic cu deficitul de NAPH și în final cu intensificarea cetogenezei cu hiperketonemie, cetonurie, acidoză metabolică), lipidic (hipercolesterolemie și ateromatoză), proteic (diminuarea anabolismului proteic concomitent cu intensificarea catabolismului).

Mixedemul congenital sporadic are drept cauză hipo- aplazia glandei tiroide și se manifestă prin subdezvoltarea somatică și psihică – cretinism tireopriv, idiotism.

Cretinismul endemic este în relație cu deficitul de iod în solul și apele anumitor regiuni geografice. La rând cu deficitul de iod în patogenia cretinismului endemic mai au importanță și unele substanțe exogene cu acțiune tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțe sintetice – tioureea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele și a. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușa, acțiune goitrogenă, strumogenă).

Hipotireoidismului la adulți. Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi consecință a distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamente ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerarea iodului radioactiv, tiroidita autoimună, senescența cu scleroza tiroidiană, dereglarea congenitală a hormonogenezei, utilizarea antitireoidienelor, afecțiuni hipofizare cu deficiența

de TSH, afecțiuni suprahipofizare cu deficiența de TRH. Hormonemia tiroidiană joasă se poate întâlni în denutriție, deficit congenital de TBG, în prezența anticorpilor antihormonali.

Hipotireoidismul periferic este mai frecvent de origine organică: congenitală și achiziționată – iatrogenie (iod radioactiv, tiroidectomie, radioterapie), autoimună (tireoidita Hashimoto), funcțională congenitală, care se manifestă în perioada adultă, supraîncărcarea organismului cu iod, antitireoidienele de sinteză, litiul.

Patogenia manifestărilor hipotireoidismului ține de deficiența efectelor hormonilor tiroidieni.

Manifestările cutanate constau în infiltrație cutano-mucoasă, mixedem, anasarca, piele uscată, rece mai ales în regiunea extremităților, edem dur cu degete reci, figură umflată, edemațioasă, rotunjită, pleoape albe și edemațioase, buze violete cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărâmicioase, păr rar, alopeție, depilație axilară și pubiană, senzație de frig și hipotermie.

Manifestări cardio-vasculare sunt bradicardia, zgomote cardiace surde, cianoza buzelor, pericardită, megalocardie, microvoltaj cardiac și dereglarea repolarizării miocitelor, aterome coronariene.

Din manifestările respiratorii fac parte dispnea, hipoventilația alveolară, pleurezia.

Dereglări neuro-psihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacții întârziate, pierderea memoriei, somnolență, mișcări lente, sedentarism, indiferență, pasivitate, depresie, psihoze halucinatorii, diminuarea sexualității, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

Din alte manifestări se înregistrează crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem), constipații, balonare abdominală, ileus paralic, ascită, menoragie, hiperprolactinemie și galactoree, extinderea șeei turcești din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

În sânge se depistează hipercolesterolemie, anemie microcitară, normocitară și deseori macrocitară, în caz de hipotireoidism periferic (primar) are loc creșterea concentrației plasmatice de TSH (> 6 mU/L), scăderea T_4 sau valori normale de T_4 dar cu diminuarea raportului T_4/T_3 (insuficiență tiroidiană de rezervă), iar în hipotireoidismul central (secundar) – scăderea concomitentă a T_4 și TSH. Testul cu TRH permite diferențierea hipotireoidismului hipofizar de

cel suprahipofizar: reacția secretorie de STH a hipofizei la administrarea tiroliberinei denotă hipotiroidism hipotalamic (terțiar), iar lipsa reacției – hipotiroidism hipofizar (secundar).

Gușa simplă prezintă mărirea în volum a corpului tiroidei fără de leziuni inflamatorii sau degenerative și fără dereglări secretorii. Etiologic gușa se clasifică în congenitală, endemică, sporadică și experimentală.

Gușa prin dereglări congenitale ale hormonogenezei este în relație cu absența iodurilor, deficitul incorporării iodului în compușii organici, absența dehalogenazei, anomalii ale tireoglobulinei.

Gușa endemică afectează cel puțin 10% de populație din regiunea deficitară de iod. (Se vorbește despre gușa endemică doar în cazul, în care este afectată cel puțin 10% de populație). Aceste arealuri geografice nu sunt obligatorii regiunile muntoase. Factorii etiologici sunt numeroși: aportul zilnic de iod mai puțin de 50 mcg; goitrogeni naturali care eliberează tiocianuri (brassica, manioca), malnutriția și poluanți, ereditatea, radiația).

Gușa sporadică atacă în special femeele adolescente, dezvoltarea fiind favorizată de diferite etape a vieții genitale.

Gușa “experimentală” se instalează în tireoidectomia parțială, tratamentul cu antitirodine de sinteză, iod, litiu, pierderi urinare de proteine ce leagă hormonii tiroidieni (sindromul nefrotic).

Gușa spontană sau cea experimentală provocată de carența de iod sau prin administrarea antitirodinelor de sinteză reprezintă răspunsul hipofizei la deficiența de hormoni tiroidieni prin stimularea retroreglatorie a secreției hormonului tireotrop. Acesta este un mecanism de compensare, care constă în hiperplazia tiroidei sub acțiunea tireotropului și permite menținerea eutiroidismului.

Dereglarea secreției tireocalcitoninei. Tireocalcitonina este secretată de către celulele C parafoliculare, care intră în componența sistemului APUD. Calcitonina are efect antagonist cu cel al parathormonului – inhibă osteoclastii contribuind la transformarea în osteoblaști, frânează rezorbția osului, are efect calciuretic, intensifică formarea de 1,25-dihidroxivitamină D și absorbția calciului din intestin.

30.4. Fiziopatologia gonadelor

30.4.1. Fiziopatologia testiculelor.

La majoritatea speciilor animale toate aspectele reproducției sunt controlate de hormonii secretați de ovare și testicule. Aceste funcții includ: formarea genotipului sexual în perioada embriogenezei, formarea fenotipului sexual în perioada postnatală, care include maturația sexuală în perioada pubertației, diferite forme de comportament sexual tipic pentru fiecare sex, atracția sexuală și potența.

La om steroizii gonadali sunt responsabili de diferențierea fenotipică sexuală, maturația sexuală, libidou și potență. Comportamentul sexual la om mai include și identitatea de sex, perceperea *eu*-lui masculin sau feminin, rolul comportamental conform sexului (sexul social sau identitatea socială), diferite procese prin care identitatea sexuală este demonstrată altor indivizi. Se consideră, că comportamentul sexual la om este mai complex, decât la alte specii și că identitatea sexuală este determinată în mare măsură și de factorii sociali și psihologici.

Dezvoltarea sexuală în ontogeneză. Embrionii de ambele sexe se dezvoltă într-o manieră identică până la șapte săptămâni de gestație, după ce dezvoltarea anatomică și psihologică diverge. Dezvoltarea sexuală normală a embrionului depinde de trei procese succesive. Primul proces include determinarea sexului genetic în momentul concepției (XX sau XY). Al doilea proces include formarea sexului gonadal sub influența informației codificate în cromozomii sexuali – gonada inițial indiferentă se diferențiază în ovare sau testicule. Procesul final include translația sexului gonadal în sexul fenotipic. Feminizarea tractului genital se produce în prezența ovarelor sau în absența gonadei masculine funcționale – în aceste condiții are loc dezvoltarea ductului mulerian – mugurele tractului genital feminin și inhibiția ductului volfian – mugurelui tractului genital masculin, iar în sumă se dezvoltă fenotipul sexual feminin. Masculinizarea tractului urogenital și a genitaliilor externe masculine necesită testiculele funcționale și secreția a trei hormoni cu trei acțiuni succesive: hormonul antimulerian, testosteronul și dihidrotestosteronul (metabolitul 5-reduc al testosteronului). Hormonul antimulerian sintetizat în testiculele fetale produce supresia ductului mulerian și astfel previne dezvoltarea uterului și a trompelor uterine la bărbați. Testosteronul sintetizat de testicule circulă în

plasmă și transformă ductul Wolffian în epididim, vasa deferentia și veziculele seminale. Dihidrotosteronul format predominant în celulele – țintă din testosteron induce formarea uretrei masculine, prostatei și genitalelor masculine externe.

Dereglarea oricărui din aceste trei procese poate cauza dezvoltarea sexuală anormală, care rezultă dereglări a sexului cromozomial, gonadal sau fenotipic.

Rolul hormonilor sexuali în controlul libido-ului și potenței la om.

Din punct de vedere biologic steroizii exercită două tipuri de efecte comportamentale: efecte organizaționale și activatoare. Efectul organizațional este exercitat de hormoni la etapa de organogeneză și constă în modificarea dezvoltării anatomice a creierului în conformitate cu specia, ceea ce imprimă ireversibil anumite modele stereotipe de comportament, care, fiind imprimate, se manifestă și în lipsa hormonilor sexuali. Efectele activatoare constau în suscitarea anumitor activități sexuale discrete (de ex., comportamentul copulativ) și necesită prezența perpetuă a steroizilor pentru manifestarea deplină. Această delimitare este convențională. Astfel, efectele organizaționale pot fi latente în absența hormonilor sexuali, iar efectele activatoare asociate pot persista și după castrare.

Libidoul sau dorința sexuală este definit ca necesitatea biologică pentru activitatea sexuală și rezează atracția sexuală instinctivă, exprimată tipic prin “căutare sexuală” (“vânătoare sexuală”). Intensitatea libidoului este variabilă la diferiți indivizi și chiar la unul și același individ în diferite perioade de timp. Bazele psihologice ale libidoului sunt puțin cunoscute. Din factorii determinanți fac parte activitatea sexuală în trecut și prezent, anturajul psihosocial, receptorii dopaminergici ai creierului și măduvei spinării, hormonii gonadali.

Potența este abilitatea de a efectua un raport sexual complet. Ea include la bărbați reacția specifică la excitații erogeni prin erecție penială suficientă pentru penetrația vaginală, activitatea fricțională de durată optimală și ejacularea. Aceste funcții sunt influențate de hormonii gonadali. Astfel, la bărbați castrarea prepubertală, înainte de secreția androgenelor, previne dezvoltarea atracției sexuale, în timp ce castrarea bărbaților adulți produce un declin al comportamentului sexual, însă doar ocazional un bărbat castrat poate fi capabil de copulație timp de 2 ani după castrare. Terapia substitutivă cu

androgene a bărbaților hipogonadali restabilește rapid atracția sexuală. Faptul, că administrarea inhibitorilor aromatazei la masculii maimuțelor castrate afectează atracția sexuală dovedește rolul crucial în atracția sexuală a metaboliților estrogenici ai testosteronului dar nu a însăși testosteronului.

Evidența rolului androgenelor în reglarea comportamentului sexual la om este sprijinită și de dependența libidoului de concentrația serică a testosteronului, însă aceasta este mai veridică la bătrâni, dar nu la tineri. Nivelul înalt de testosteron poate scurta perioada de latență a erecției stimulate de factorii erogeni la fel ca și perioada de refractaritate, iar restabilirea nivelului de testosteron la bărbații hipogonadali restaurează interesul sexual, scurtează latența și refractaritatea, crește frecvența și magnitudinea erecțiilor nocturne. Din contra, sistarea terapiei cu testosteron la bărbații hipogonadali conduce la declinul libidoului în 3-4 săptămâni cu scăderea erecțiilor spontane.

La femei anihilarea secreției ovariene prin ovariectomie sau în menopauza naturală nu are efect esențial asupra activității sexuale. Explicația constă în faptul, că paternul sexual feminin odată fixat în ontogeneză devine hormonal independent. Este posibil, că atracția sexuală la femei este dependentă de aceiași hormoni, ca și la bărbați, adică de androgene. Deoarece ovariectomia nu influențează formarea androgenelor adrenaliene, aceasta nu afectează nici atracția sexuală. Din contra, hipofizectomia sau adrenalectomia cu sistarea secreției androgenelor la femeile castrate anterior diminuează dorința sexuală. Se consideră, că androgenele adrenaliene la femei au efect direct asupra dorinței sexuale sau acționează ca prohormoni pentru sinteza în țesuturile extraglandulare a altor hormoni steroizieni, care pot menține atracția sexuală în lipsa hormonilor ovarieni.

La bărbații castrați în țesuturile extraglandulare din androgenele adrenaliene se formează cantități considerabile de estrogeni, dar foarte mici cantități de testosteron, care doar la unii bărbați adulți castrați pot fi suficienți pentru a menține libidoul și potența.

Or steroizii gonadali joacă un important rol în atracția sexuală la masculii tuturor speciilor și controlează atracția sexuală la femele și posibil la femei.

Identitatea sexuală și rolul comportamental sexual la om este fundamental diferit la bărbați și femei. Rolul comportamental sexual este influențat de

factorii culturali și sociali, ceea ce reiese din diferite activități a ambelor sexe în diferite societăți.

Rolul hormonilor sexuali în erecția penială. Ereția penială este răspunsul final la mulți stimuli erogeni psihogeni și senzoriali din sursele imaginative, vizuale, auditive, olfactive, gustative, tactile și din sursele reflexogene genitale, care provoacă cascade de fenomene neurologice și vasculare, care conduc la tumescența penilă și rigiditate suficientă pentru penetrația vaginală.

Ereția este asociată cu modificări esențiale psihologice și fizice, inclusiv “deșteptarea” sexuală, tumescența testiculară, dilatarea bulbului uretral, mărirea glandului și dimensiunilor circulare ale penisului, hiperemia pielii mai sus de epigastru, piept, fese, erecția mameloanelor, tahicardie, hipertensiune, hiperventilație, miotonie generală. Modificările locale penile sunt consecință a vasodilatației parasimpatice sub acțiunea impulsurilor din SNC sau sunt rezultatul acțiunii reflexe ca răspuns la stimulația aferentă locală a nucleelor parasimpatice sacrale. Se considera, că androgenele modulează reactivitatea centrilor nervoși la acțiunea stimulilor erogeni. Datele noi atestă implicarea androgenelor gonadale în modularea erecției penile prin intermediul reglării locale a secreției de NO (monoxidul de azot este un viguros factor relaxant al musculaturii vaselor sanguine, ceea ce produce hiperemie arterială). Experimentele au demonstrat reducerea NO-sintetazei (NOS) în țesuturile penile la castraj și restabilirea rezervelor de NOS la substituirea androgenelor. Aceasta respinge dogma veche despre faptul, că androgenele acționează doar prin modularea centrală a libidoului.

Datele despre influența androgenelor asupra frecvenței erecției reflexe, “non-erotice” de asemenea susțin rolul acțiunii periferice a androgenelor la om. Studiile recente pe șobolani au demonstrat rolul dihidrotestosteronului și nu a testosteronului în modularea locală a căii NO-cGMP. Faptul, că androgenele amplifică tumescența penilă nocturnă (NPT), dar nu și erecția ca răspuns la stimulii erotici, sugerează existența căilor centrale androgen-sensibile și androgen-insensibile pentru controlul erecției.

Ereția penială este în relație cu scăderea rezistenței în patul vascular al penisului și creșterea ulterioară a afluxului arterial, ceea ce conduce la supraumplerea cu sânge a corpilor cavernoși. Creșterea dramatică a afluxului arterial penil de 25-60 ori conduce la tumescență. Astfel, presiunea

intracorporală în stare flaccidă a penisului este de 10 - 15 mm Hg, în faza inițială a ciclului sexual presiunea intrapenilă se modifică modest și rămâne la acest nivel până la atingerea maximului circumferinței și volumului penisului. Cum numai penisul devine erect, presiunea în corpul penisului crește rapid până la cca 90 mm Hg. Contractia mușchilor perineali rezultă creșterea ulterioară a presiunii intrapenile mai sus de 120 mm Hg (presiune suprasistolică), care rezultă rigiditate completă și elevația penisului mai mult de 90 grade referitor la membrele inferioare. După ejaculare și orgasm presiunea în corpul penil declină rapid, iar volumul revine la starea flaccidă.

Androgenele serice pot juca rol și în reglarea tumescenței penile nocturne (*nocturnal penile tumescence*, NPT), care reprezintă erecția spontană (cca 70% din rigiditatea totală) ce apare în faza paradoxală a somnului (REM). Fenomenul apare în 4-5 reprize pe noapte cu interval de cca 90 min, iar fiecare episod durează cca 30-45 min; durata totală este de 90-180 min pe noapte (20-25% din durata totală a somnului. Numărul și durata episoadelor scade cu vârsta – de la 6,8 - 4 la 13 ani până la 3,5-1,7 episoade la 70 ani, iar timpul total de tumescență scade până la 25% de cel de la 13 ani. Majoritatea viselor asociate la episoadele de tumescență penilă au coloratură erotică. Ereția la deșteptare este tumescența asociată la ultimul episod de tumescență dar nu este în relație cu umplerea vezicii urinare.

Administrarea substitutivă a androgenelor restabilește TPN la bărbații hipogonadali și la bătrâni. Antidepresantele și antihipertensivele influențează TPN. Trazodonul, antidepresantul cu acțiune complexă, inclusiv și cu inhibiția recaptării serotoninei, prelungește durata TPN, iar amitriptilina (antidepresant triciclic) și mianserina scade amplitudinea și durata TPN.

Promoția copulației prin testosteron pare a fi mediată de creșterea eliberării dopaminei în area medială preoptică, posibil prin sinteza de NO. Rolul activării dopaminergice în stimularea comportamentului sexual la om este susținută de următorul fapt: administrarea apomorfinei, bromocriptinei (agoniști ai dopaminei), provoacă erecție penilă spontană; utilizarea precursorului dopaminei levodopa se asociază cu creșterea libidoului, revenirea erecției spontane sau a emisiilor nocturne la 20-30% de pacienți cu boala Parkinson tratați cu acest agent; utilizarea agenților antidopaminergici provoacă scăderea libidoului și disfuncții erectile în 50% de cazuri.

Ejacularea este controlată de inervația simpatică a organelor genitale și apare ca rezultat al activității arcului reflex spinal. Ejacularea constă din două procese succesive: emisia și ejacularea propriu zisă. Emisia constă în depozitarea lichidului seminal în uretra posterioară prin contracțiile simultane ale ampulei *vas deferens*, a veziculelor seminale și musculaturii netede a prostatei. Ejacularea adevărată este expulsia lichidului seminal fluid din uretra posterioară prin meatus.

Influența androgenelor asupra actului de ejaculare constă în amplificarea spermatogenezei, secreției seminale și prostatice, modificând astfel volumul și compoziția ejaculatului.

Orgasmul. La geneza orgasmului contribuie elementele fiziologice și psihogene. Stimulii aferenți generați de actul sexual și transmiși de la organele genitale prin nervul pudendal induc elementele fiziologice: contracția mușchilor netezi a accesoriilor organelor sexuale; senzația inevitabilității ejaculării, eliberarea presiunii în uretra posterioară, contracția bulbului uretrei și perineului, contracții ritmice ale planșeului pelvic, emisia spermei și ejacularea, reversia tensiunii sexuale și modificărilor fiziologice generalizate. Neuronii senzoriali corticali percep aceste evenimente ca plăcere. Factorii ce influențează subiectiv senzația de plăcere orgastică includ gradul excitației sexuale, noutatea activității sexuale, imaginea psihosexuală a individului.

Detumescenta. În această fază penisul revine la starea flacidă. Vasoconstricția arteriolelor și reversia evenimentelor în elementele contractile îndepărtează sângele de la corpii cavernoși și permit creșterea drenajului venos. Inițial viteza refluxului venos se mărește de cca 10 ori, ulterior atinge nivelul pretumescent. Activarea receptorilor adrenergici penili locali este cel mai important neuromecanism al detumescentei. Interferența cu această funcție prin blocada alfa-1 receptorilor poate conduce la priapism – erecție îndelungată persistentă timp de 12 – 24 și mai multe ore.

Perioada refractară este perioada de timp, în care stimulii erogeni nu pot provoca excitație sexuală și erecție penilă. Durata fazei refractare depinde de vârstă, starea fizică a individului, anturajul psihologic. De menționat, că viziunea tradițională despre aceea că orgasmul la bărbați este urmat de detumescentă și refracteritate a fost clătinat, cel puțin parțial, de observațiile, că

unii bărbați sunt multiorgastici - orgasme repetate fără detumescentă și refracteritate.

Secreția androgenă, funcția sexuală și vârsta la bărbați.

Cu vârsta reactivitatea sexuală la bărbați scade, ceea ce se manifestă prin prelungirea timpului necesar pentru atingerea erecției totale la stimuli erogeni psihici și tactili. Faza platoului (excitarea sexuală persistentă) este de asemenea prelungită, iar menținerea erecției necesită stimularea genitală continuă. Orgasmul și senzația inevitabilității ejaculării devine mai puțin intensă. Detumescenta survine mai rapid, iar perioada refractară devine mai lungă. Volumul ejaculatului scade. Cu vârsta în vasele peniene scade numărul de fibre nervoase ce conțin NOS (NO-sintaza), scade răspunsul erectil la stimularea cu apomorfina, lafel scade și presiunea maximală intracavernoasă.

Cu vârsta scade și concentrația în ser a testosteronului biodisponibil, scade raportul dintre testosteron și estradiol (pe ciontul scăderii androgenelor și creșterii estrogenelor), crește concentrația globulinelor ce leagă hormonii sexuați, ceea ce conduce la creșterea fixării testosteronului circulant, scade *clearance*-ul și reduce acumularea în țesuturile reproductive a steroizilor activi 5-reduși. De la vârsta de 40 și până la 70 ani concentrația testosteronului seric scade anual cu 1%. La persoanele hipogonadale are loc pierderea interesului sexual și activității sexuale, scăderea volumului emisiei seminale, diminuarea erecției nocturne și matinale, scăderea energiei și senzației de bunăstare, iar administrarea substitutivă a testosteronului conduce la amplificarea libidoului, a potenței sexuale, mărirea erecțiilor nocturne, ceea ce mărturisește faptul, că deficiența severă de testosteron este cauza primară a disfuncțiilor sexuale în cazurile de hipogonadism și disfuncții erectile.

Hipogonadismul reprezintă diminuarea funcțiilor asociate de gonade și poartă caracter specific în funcție de sex. Cauzele generale ale hipogonadismului (masculin și feminin) sunt de ordin congenital (anomalii cromozomiale, agenezia, disgenezia testiculelor) și de ordin dobândit (procese patologice în hipotalamus, hipofiză, testicule).

Hipogonadismul masculin include hipofuncția epiteliului germinativ, ceea ce conduce la sterilitate masculină sau hiposecreția celulelor Lezdig, ceea ce conduce la hipoandrogenie.

Hipogonadismul prepubertal se manifestă prin reținerea dezvoltării sexuale somatice (subdezvoltarea organelor sexuale și organelor-anexe, lipsa caracterelor sexuale secundare) și lipsa manifestărilor comportamentului sexual masculin (diminuarea sau lipsa libidoului, erecțiilor). Ansamblul de semne întrunește sindromul de eunocoidism, caracterizat prin creșterea excesivă în lungime a oaselor membrilor, retardarea osificării a cartilajelor, microgenitalism, pilozitate scundă în zonele specific masculine, subdezvoltarea musculară, adipozitate subcutană cu arhitectură feminină.

Hipogonadismul postpubertal conduce la involuția caracterelor sexuale primare și secundare cu declinul progresiv al comportamentului sexual masculin.

Hipogonadismul feminin (starea hipoovariană) se caracterizează prin dereglarea maturizării foliculelor ovariene și (sau) a ovulației și dereglări ale secreției estrogenelor și progesterinelor.

Hipoestrogenia se caracterizează prin reținerea pubertății, subdezvoltarea (sau involuția) organelor sexuale externe și a anexelor, atrofia endometriului, a epitelului vaginal, hiposecreția glandelor vaginale, lipsa proceselor ciclice hormonale și în organele sexuale, sterilitate. Lipsesc de asemenea și caracterele sexuale secundare – creșterea excesivă a oaselor membrilor și retardarea osificării cartilajelor, pilozitatea corpului cu patern feminin, subdezvoltarea glandelor mamare.

Hipergonadismul prepubertal se manifestă prin pubertate precoce atât la băieți, cât și la fetițe cu toate manifestările specifice.

30.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin secretă doi hormoni în cantități apreciabile și cu activități fiziologice distincte - insulina și glucagonul.

Insulina este sintetizată de celulele beta pancreatice. Expresia genei insulinei în celulele beta pancreatice este reglată de glucoză. Glucoza reglează secreția insulinei prin intermediul sistemului sensibil la glucoză ale celulelor beta. Glucoza stimulează transcripția și stabilizează mRNA al insulinei, provoacă eliberarea acesteia din granulele secretoare ale celulelor beta. Secreția insulinei și C-peptidului este stimulată, în afară de glucoză, și de aminoacizi (în special de arginină și lizină), corpi cetonici și acizi grași și se efectuează prin exocitoză.

Perioada de înjumătățire a insulinei în circulație este de cca 30 minute. Ficatul reține cca 60% de insulină, iar în rinichi se filtrează cca 40% de insulină, care ulterior se reabsoarbe și este degradată în epitelocitele canalelor proximale.

Insulina participă la reglarea metabolismului glucidelor, lipidelor și proteinelor, transportul transmembranar al ionilor și glucozei, replicația și transcripția nucleară, diferențierea, proliferarea și transformarea celulelor.

Insulina și glucagonul, hormonul principal contrainsular, mențin homeostazia energetică a organismului – echilibrul dintre oferta de energie și necesitățile reale ale organismului, modulează metabolismul în cele două stări ale organismului – digestie (absorbția nutrienților), care durează 10-15 ore din 24 ore) și inaniție (starea postabsorbțională), care durează respectiv 9-14 ore. Deoarece organismul consumă energie perpetuu, iar ingerarea este discontinuă, este important de a înmagazina surplusul de energie parvenit în perioada digestiei (în ficat, țesutul adipos și mușchi) pentru a o utiliza ulterior în perioada de inaniție. Astfel regimul de stocare alternează cu regimul de mobilizare a nutrienților.

Consumul celular al glucozei de către celule se efectuează cu concursul canalelor transmembranare hidrofile – proteine transportoare (receptori) ai glucozei prin intermediul a două mecanisme: transportul activ dependent de gradientul ionilor de sodiu și difuzia facilitată. Respectiv aceste două mecanisme de transport sunt efectuate de două tipuri de receptori pentru glucoză - receptorii dependenți de ionii de sodiu (rinichi și intestin) și receptorii difuziei facilitate (în restul organelor).

Receptorii difuziei facilitate sunt de cinci tipuri, însă doar receptorii din mușchii scheletici, miocard și adipocite (receptori de tip 4) sunt reglați de insulină (aceste țesuturi se numesc insulindependente), în timp ce celelalte tipuri de receptori nu depind de insulină. (De menționat, că receptorii pentru glucoză din celulele beta pancreatice, care participă la reglarea secreției insulinei, sunt insulinindependente). Receptorii insulinindependenți sunt localizați atât pe membrana citoplasmatică, cât și citoplasmă. Receptorii insulinindependenți (de tip 4) în lipsa insulinei sunt localizați în exclusivitate în citoplasmă în componența veziculelor citoplasmatică; stimularea celulelor cu insulină conduce la translocarea veziculelor cu receptori spre membrana citoplasmatică și incorporarea în membrană, formând canale transmembranare. În rezultat transportul transmembranar al glucozei în adipocite și miocite crește de 30-40 ori. La micșorarea concentrației insulinei receptorii se desprind de membrana citoplasmatică și revin în citoplasmă.

Transducția semnalului insulinic se efectuează prin receptorul membranar, care reprezintă o piruvatkinază, prezente aproape în toate tipurile de celule, dar în special în hepatocite (cca 250.000 pe o celulă), adipocite (cca 50.000 pe o celulă). Interacțiunea receptorilor cu insulina induce procesele de transcripție a genelor specifice metabolice.

Principalii generatori de energie sunt glucidele și lipidele, mai puțin importanți – proteinele și aminoacizii.

Metabolismul decurge în funcție de starea organismului. Astfel, în perioada digestiei predomină procesele anabolice – înmagazinarea glucozei în formă de glicogen (glicogenogeneza), scindarea glucozei până la alfa-glicerofosfat și acetil CoA, din care ulterior se sintetizează lipidele (lipogeneza). În inaniție predomină glicogenoliza cu scindarea glucozei în ciclul Krebs până la produsele finale și generarea de energie, lipoliza cu eliberarea de acizi grași și oxidarea completă a acestora, proteoliza cu eliberarea de aminoacizi și sinteza glucozei (gluconeogeneza) și utilizarea ulterioară a glucozei neoformate. Alternarea stărilor de digestie și inaniție (cel puțin de două ori în 24 ore) modifică diameral direcția metabolismului. De menționat, că enzimele-cheie ale lanțurilor metabolice sunt controlate de insulină, glucagon, adrenalină și cortizol.

Semnălele primare pentru revesarea proceselor metabolice sunt concentrația glucozei în sânge și modificările ehidreționale ale insulinei și contradireționale ale glucagonului. Efectele acestor hormoni sunt antagoniste: insulina activează glicogensintetaza și inhibă glicogenfosforilaza, în timp ce glucagonul inhibă glicogensintetaza și activează glicogenfosforilaza. Insulina inhibă neoglicogeneza stimulată de glucagon, însă nu influențează neoglicogeneza bazală. Insulina stimulează sinteza de glucozo-6-fosfat iar glucagonul – defosforilarea glucozo-6-fosfatului; insulina stimulează scindarea glucozei până la piruvat și

ulterior sinteza acizilor grași din acetyl CoA, iar glucagonul inhibă această cale metabolică. La rând cu cele menționate insulina în mod direct inhibă secreția glucagonului. Insulina posedă acțiune anticatabolică asupra proteinelor (inhibă gluconeogeneza din proteine și aminoacizi) și acțiune directă anabolică – contribuie la transportul transmembranal al aminoacizilor în celulă și stimulează sinteza de ARN și proteosintaze.

În hepatocite glucoza pătrunde prin receptorii pentru glucoză tip 2 independenți de insulină. Procesele metabolice ale glucozei în hepatocite includ formarea de glucozo-6-fosfat prin concursul glucokinazei (hexokinaza IV), care ulterior poate fi supusă la trei procese: sinteza glicogenului, glicoliza sau ciclul pentozoforic. Acetyl CoA format din glucoză este utilizat pentru sinteza acizilor grași.

Toate etapele metabolismului glucozei în hepatocite sunt reglate de insulină la nivel pretranslațional (sinteza mRNA) sau posttranslațional (sinteza enzimelor respective). Din genele reglate de insulină fac parte: glucokinaza și ATP-citratliaza hepatocitelor, gliceroaldehiddehidrogenaza adipocitelor.

Efectele glucagonului asupra acestor procese sunt antagoniste. Efectul metabolic sumar va depinde nu atât de concentrația absolută a hormonilor, cât de raportul concentrațiilor insulină/glucagon.

30.5.1. *Insuficiența insulinică*

Insuficiența insulinică constituie veriga principală a patologiei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabetul tip I.

Diabetul zaharat tip I este în relație cu deficiența de insulină consecutivă reducerii populației de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamația cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizare specifică exclusivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producătoare de glucagon inflamația lipsește.

Deficitul de insulină provoacă multiple dereglări metabolice cu leziuni severe ale structurilor organismului.

Dereglarea sintezei de glicogen și lipide este manifestarea metabolică primordială și esențială a deficienței de insulină. Acestea sunt în relație cu micșorarea indiciului insulină/glucagon. Consecința este incapacitatea ficatului și mușchilor de a sintetiza glicogen și a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză. În deficiența de insulină aceste organe chiar și în perioada digestivă absorbțională funcționează în regim de inanție – cu inhibiția proceselor anabolice glicogenetice și lipogenetice și cu predominarea proceselor catabolice glicogenolitice și lipolitice. Concomitent se intensifică și proteoliza cu neogluconează.

Toleranța redusă la glucoză și hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile și sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului tip I.

Patogenia hiperglicemiei constă în faptul, că în lipsa insulinei receptorii pentru glucoză insulinodependenți de tip IV din hepatocite, miocite și adipocite rezidă în citoplasmă, nu sunt expuși pe membrana celulară, din care cauză glucoza nu poate fi asimilată de aceste celule pentru sinteza glicogenului și lipidelor. Toleranța redusă față de glucoză reflectă incapacitatea celulelor de a asimila glucidele. Aceasta se explică prin faptul, că în deficitul de insulină glicogensintetaza ficatului rămâne în stare fosforilată neactivă, iar în plus concentrația sporită de glucagon stimulează procesele de glicogenoliză. Din cauza stării inactive a enzimelor glicolitice și a piruvatdehidrogenazei este inhibată transformarea glucozei în acetyl CoA și consecutiv sinteza de acizi grași (lipogeneza). La concentrații mici de insulină se activează și neogluconeza din aminoacizi și glicerol.

Insulina intensifică procesele de proteoliză, rezultatul fiind hiperaminoacidemia, aminoaciduria, creșterea concentrației ureei și amoniacului în sânge.

Patogenia hiperlipidemiei (predominant pe seama lipoproteinelor cu densitate foarte mică și a acizilor grași neesterificați) se explică prin faptul, că în lipsa insulinei lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, neactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite, iar acizii grași nesolicitați sunt transformați în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică. Creșterea concentrației în sânge a acizilor grași neesterificați (hiperlipidemie de transport) este consecința mobilizării intense a lipidelor din țesutul adipos.

Hiperetonemia și cetonuria se datorește concentrației înalte de acizi grași în sânge cu intensificarea beta-oxidării și producției abundente de acetyl CoA, care în lipsa insulinei nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpilor cetonici – acetonă, acidul hidroxibutiric și acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, care se datorește hiperglicemiei înalte și concentrației mari de glucoză în filtratul glomerular, care depășește capacitatea funcțională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria consecutiv polidipsia. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtrației glomerulare, creșterea permeabilității filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hiperetonemiei.

Angiopatiile diabetice au în patogenie glicozilarea proteinelor - proces propriu DZID, care constă în asocierea nefermentativă a glucozei la aminogrupele acizilor aminați cu formarea în peretele vascular a complexilor din glucoză și proteine (cetoaminproteine). Glicozilarea modifică conformația moleculei de proteină, sarcina electrică, modifică funcția proteinelor, blochează centrul activ. Angiopatiile diabetice afectează atât vasele mici, cât și cele mari.

Patogenia generală a angiopatiilor diabetice constă în glicozilarea proteinelor și alterarea membranei bazale a vaselor, degradarea componentelor matricei intercelulare (colagen, fibronectine, proteoglicane, integrine). În sumă rezultă remodelarea cu îngroșarea membranei bazale.

Macroangiopatia în formă de ateroscleroză cu afectarea predominantă a intimei vasculare se observă în cord, creier, picioare. Succesiunea de procese include glicozilarea proteinelor, alterarea membranei bazale, eliberarea citokinelor, activarea endoteliocitelor, miocitelor vasculare, fibroblaștilor, macrofagelor, infiltrația acestora cu lipoproteine, formarea plăcilor ateromatoase. Acest proces este favorizat de concentrația înaltă în sânge a lipoproteinelor aterogene de densitate foarte mică, caracteristică pentru diabet. Alt mecanism patogenetic al macroangiopatiilor diabetice constă în glicozilarea și alterarea colagenului și elastinei din componența peretelui vascular, ceea ce modifică proprietățile mecanice ale vaselor.

Microangiopatiile se întâlnesc la cca 1/3 din pacienții cu diabet zaharat, atacă predominant capilarele glomerulare cu rezoluția în glomeruloscleroză. Componentul de bază a peretelui capilar în glomerulii renali o constituie membrana bazală, pe de o parte a căreia sunt aranjate endoteliocitele, iar pe cea de a doua – podocitele. Capilarele glomerulului sunt susținute de mezangiul arboriform constituit din celule mezangiale și matrice. În diabet are loc glicozilarea proteinelor, care îngroașă membrana bazală și în întregime peretele vascular cu reducerea perfuziei glomerulului și vitezei de filtrare, cresc permeabilitate capilarelor glomerulare cu albuminurie, hipertrofia matricei mezangiale, ceea ce în sumă conduce la obturarea completă a vaselor, sclerozarea acestora – glomeruloscleroza. În regiunea tubulilor renali are loc fibroza tubulo-interstițială. De menționat, că angiopatiile diabetice sunt privite ca o dereglare a proceselor reparative, îndreptate spre reparația leziunilor

membranei bazale și mezangiului provocate de factorii patogeni ai diabetului zaharat.

Din alte forme de microangiopatii fac parte și retinopatiile.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotice în insuficiența absolută a insulinei, hiperosmolară în deficiența insulinică moderată și lactoacidotică cu hipoxie, septicemie, șoc cardiogen. (Supradozarea insulinei poate conduce la coma hipoglicemică). Acidoza este și consecință a hiperlactacidemiei în rezultatul incapacității ficatului de a resintetiza glicogenul din acidul lactic format în diferite organe.

Cauza primară a comei cetoacidotice este insuficiența absolută a insulinei (în sânge nu se depistează nici insulina, nici C-peptida). Se manifestă prin hiperglicemie (20-30 mMol/L), glucozurie, acidoză metabolică decompensată prin acumularea în sânge a corpurilor cetonici (concentrația poate să crească de 200 ori până la 2 mMol/DL), lactatului, piruvatului; pH este mai jos de 7,0, survine deshidratarea cu deficitul total de apă până la 10% și micșorarea lichidului intravascular cu 25-30%, hipovolemie policitemică, hemoconcentrație, hipotensiune arterială, insuficiență circulatorie. Dereglările perfuziei conduc la hiponutriția și hipoxia miocardului cu insuficiență cardiacă. Dereglările reologice ale sângelui pot conduce la hipercoagulare.

Corecția patogenetică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmărește lichidarea deficienței de insulină, rehidratarea și resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic, restabilirea rezervelor de glicogen.

30.5.2. Insulinorezistența

Diabetul zaharat tip II se caracterizează prin disfuncția beta-celulelor pancreatice și rezistența la insulină a majorității țesuturilor – țintă perifeice: mușchi scheletici, ficat, rinichi, țesutul adipos. Cercetările genetice au determinat, că la progenitura de la părinții cu diabet II se întâlnește primar atât rezistența la insulină, cât și disfuncția beta-celulelor.

Deseori rezistența insulinică este sinonimizată cu incapacitatea depozitării glucozei la stimularea cu insulină măsurată prin intermediul testului “hiperinsulinemie-euglicemie”. (Crește toleranța la insulină, din care cauză este mrit și doza insulinei necesare pentru menținerea euglicemiei). Ulterior atenția investigatorilor a fost concentrată asupra insulinorezistenței organelor

responsabile de captarea glucozei (mușchi, țesutul adipos). În afară de aceasta se studiază de asemena și lipoliza și producția de glucoză – procese care sunt inhibate de insulină. Or în insulinorezistență captarea glucozei este inhibată, iar lipoliza și producția endogenă de glucoză scapă de sub controlul insulinei.

Pe lângă mușchi și ficat, țesutul adipos este a treia arie metabolică de acțiune a insulinei. O implicație majoră în metabolismul glucidic constituie reglarea de către insulină a lipolizei și delivrării în circulație a glicerolului și acizilor grași liberi (AGL). Glicerolul reprezintă o sursă pentru sinteza endogenă de glucoză, iar concentrația sporită de AGL contribuie la dezvoltarea insulinoerezistenței mușchilor. Or din rezistența țesutului adipos la acțiunea antilipolitică a insulinei rezultă eliberarea în exces a AGL și glicerolului, ceea ce influențează nefavorabil homeostazia glucozei.

În insulinorezistență (la persoanele cu diabet II) crește considerabil doza de insulină exogenă, care stimulează captarea glucozei de către țesuturi și inhibă producția de glucoză endogenă.

Lipoliza este cel mai sensibil proces la insulină. La persoanele cu diabet II doza de insulină, care inhibă lipoliza este de 2-3 ori mai mare decât la persoanele sănătoase. Aceasta indică, că țesutul adipos este la fel de sensibil față de insulină ca și mușchii sau ficatul.

Or șirul de procese aranjate în ordine descrescândă a sensibilității lor față de innsulină este următorul: lipoliza – producția endogenă de glucoză – captarea glucozei.

Patogenia insulinorezistenței.

Insulinorezistența reflectă defectul acțiunii insulinei predominant în mușcii scheletici și ficat.

Cauzele majore ale insulinorezistenței mușchilor în stadiul prediabetic sunt: predispoziția genetică, obezitatea și hipoactivitatea fizică.

În insulinorezistență și diabet II au fost relevate defecte în lanțul semnalizării insulinice. La nivel celular semnalizarea insulinică începe cu fixarea insulinei pe receptorii celulari specifici, ceea ce stimulează autofosforilarea subunității intracelulare a receptorului. Reducerea autoactivării receptorilor insulinici de pe miocite și adipocite a fost depistată la pacienții cu diabet II. A fost demonstrat, că obezitatea este factorul major ce contribuie la instalarea activității reduse a receptorilor insulinici, ceea ce sugerează concluzia,

că reducerea activității kinazice a receptorilor este secundară și consecutivă obezității, hiperinsulinemiei și hiperglicemiei.

Există date convingătoare despre caracterul ereditar al diabetului II. Genele – candidați sunt: gena ce clonează recptorii insulinici, subunitatea intracelulară, proteinkinazele, glucokinaza hepatică, glicogensintaza, proteinfosfataza.

Obezitatea și lipsa exercițiilor fizice sunt factorii majori ce contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței. S-a stabilit, că exercițiile fizice cresc sensibilitatea la insulină independent de reducerea masei corporale și modificările în compoziția corpului. Astfel, la copiii de la părinți cu diabet II antrenamentul fizic timp de 6 săptămâni măresc captarea glucozei și sinteza glicogenului ca urmare a creșterii sensibilității la insulină.

AGL derivați din adipocite sunt implicați în patogenia insulinorezistenței. În insulinorezistență scade efectul antilipolitic al insulinei, care la rând cu activarea sistemului simpatic provoacă eliberarea AGL în sânge. AGL contracarează efectele insulinei prin inhibiția captării și oxidării glucozei în mușchii scheletici și a creșterii producției de acetyl-CoA.

În patogenia insulinorezistenței are importanță și leptina – hormon derivat din adipocite. Leptina reduce masa corporală prin receptorii specifici hipotalamici ce reglează cheltuielile energetice ale organismului și senzația de sațietate. Secreția leptinei este în relație cu masa adipozităților. Deficiența leptinei sau defectul receptorilor provoacă la rozătoare obezitate, hiperinsulinemie și hiperglicemie. La om mutațiile în sistemul leptină-receptori sunt extrem de rare.

Rolul TNF-alfa în insulinorezistența dependentă de obezitate. S-a constatat, că TNF este apt de a deregla lanțul de semnalare insulinic.

31. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN

31.1. Modificările volumului total al sângelui

31.2. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul eritocitar

31.3. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul leucocitar

31.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar

Sângele ca un component structural al organismului reprezintă un sistem integral complicat, rezultatul final al funcționării căruia e realizarea principalelor procese fiziologice – nutriția, respirația, secreția și excreția. Sângele reprezintă un țesut lichid circulant constituit din compartimentul solid (elementele figurate ale sângelui - eritrocitele, leucocitele, trombocitele) și cel lichid (plasmă), substanțe organice și anorganice.

Datorit faptului că în sângele periferic sunt prezenți anticorpi, antitoxine, material plastic și energetic, hormoni și substanțe biologice active, precum și datorită proprietății fagocitare a leucocitelor sângele realizează de asemenea și funcția de protecție și de integrare a organismului pe calea umorală. Sângele, realizând multitudinea de funcții, reprezintă unul din cele mai importante țesuturi ce asigură menținerea homeostaziei organismului.

Prin urmare, cunoașterea proceselor patologice tipice și schimbărilor reactive (calitative și cantitative), apărute în organele hematopoietice și în sângele periferic, precum și studierea patogeniei acestor procese și modificări, în mare măsură, vor contribui la stabilirea diagnosticului corect și efectuarea tratamentului rațional nu numai al bolilor sistemului sanguin dar și al altelor maladii.

31.1. Modificările volumului sângelui circulant

31.1.1. Normovolemiiile

31.1.2. Hipervolemiiile

31.1.3. Hipovolemiiile

Volumul total de sânge la omul sănătos constituie la bărbați aproximativ 5 – 5,5 litri, la femei – 4 litri (7 - 8% din masa corporală). În circulație se află aproximativ 3,5 – 4 litri (*sânge circulant*) și circa 1,5 litri este depozitat în ficat, plămâni, vasele organelor cavității peritoneale (*sânge depozitat*). În diverse stări patologice volumul sângelui circulant poate fi normal, mărit sau micșorat.

Raportu dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și volumul plasmăi este denumit *hematocrit*, care la bărbați este egal aproximativ cu 48%, iar la femei – 42%. În funcție de corelația dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și cel al plasmăi se disting diverse forme patologice tipice ale volumului total al sângelui.

Creșterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt respectiv desemnate ca *hipervolemii* și *hipovolemii*.

Creșterea sau micșorarea volumul sângelui circulant se poate produce:

a) concomitent pe seama numărului de elemente figurate și volumului plasmăi. În asemenea circumstanțe e vorba de *heper- sau hipovolemie simplă*;

b) numai pe seama elementelor figurate (*hepervolemie policitemică, sau hipovolemie oligocitemică*);

c) numai pe seama plasmăi (*hepevolemie oligocitemică sau hipovolemie policitemică*).

Stările în care nu se constată modificarea volumului sângelui circulant, dar se micșorează sau se mărește numărul de elemente figurate sunt denumite respectiv "*normovolemie oligocitemică*" și "*normovolemie policitemică*".

31.1.1. Normovolemiiile

Normovolemia oligocitemică - stare caracterizată prin valori normale ale volumului sângelui circulant concomitent cu hematocritul scăzut mai jos de 36% și cu micșorarea numărului de elemente figurate (în special al eritrocitelor).

Cauzele normovolemiei oligocitemice sunt: deprimarea eritrocitopoiezei, liza exagerată a hematiilor sau pierderea acestora apărută ca rezultat al sângerărilor.

Manifestările normovolemiei oligocitemice sunt determinate de acțiunea factorului nociv care a provocat micșorarea numărului de hematii. De exemplu, normovolemia oligocitemică se instalează în faza de compensare hidrică a hemoragiei, volumul sângelui circulant fiind compensat pe seama deplasării lichidului interstițial în compartimentul plasmatic, ceea ce la rândul ei condiționează micșorarea vâscozității sângelui. Uneori concomitent se poate constata și micșorarea numărului de leucocite ce conduce la diminuarea rezistenței organismului sau de trombocite cu soldarea hipocoagulabilității și cu apariția sindromului hemoragic.

Normovolemia policitemică - stare caracterizată prin valoarea normală a volumului sângelui circulant concomitent cu creșterea numărului de elemente figurate, ceea ce duce la mărirea hematocritului mai mult de 48%.

Cauzele. De regulă, normovolemia policitemică poate să apară în urma transfuziei masei eritrocitare, leucocitare sau trombocitare.

Manifestările. Se caracterizează prin creșterea vâscozității sângelui, ceea ce la rândul ei conduce la micșorarea vitezei torentului sanguin, mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu diminuarea intensității schimbului transcapilar al substanțelor nutritive.

31.1.2. Hipervolemiiile

Hipervolemia normocitemică (plethora simplă) – stare caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant asociată cu valori normale ale hematocritului.

Cauzele. De regulă, poate să apară pe o perioadă de timp foarte scurtă în cazul în care se transfuzează neargumentat un volum mare de sânge sau apare ca o reacție de compensare, de exemplu, la efectuarea unui efort fizic intens și îndelungat.

Manifestările. Se caracterizează printr-o intensă ieșire în patul vascular a sângelui depozitat. În experiment a fost demonstrat faptul că mărirea volumului total de sânge cu 50 – 70% este ușor suportată de animale, iar în cazul în care această hipervolemie depășește 150 - 200%, ea poate conduce la apariția diverselor complicații ca: decompensarea circulației sistemice, modificări reologice ale sângelui mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu asocierea hipercuagulabilității, iar în unele circumstanțe se poate solda și cu urmări mai severe - extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, peregardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) - stare caracterizată prin creșterea volumului sângelui circulant pe seama volumului plasmei, hematocritul fiind scăzut.

Cauzele. Hipervolemia oligocitemică apare în urma reținerii apei în patul vascular fie ca rezultat al mării concentrației adiuretinei, sau cauzată de perturbări ale funcției rinichilor însoțite de reținerea apei în organism. În unele cazuri poate să apară ca rezultat al aportului mărit de lichide în organism (administrarea neargumentată, în cantități excesive a plasmei, constituenților plasmei etc.), sau în urma tulburării metabolismului hidric însoțit de hidremie.

Manifestările. În experiment reproducerea pletorei hidremice artificiale a demonstrat că administrarea intravenoasă rapidă a soluției izotonice de NaCl se poate solda cu fenomene de tulburări generale ale circulației sanguine, cu stază în mica circulație, hemoragii în diferite organe etc. Hipervolemia oligocitemică trebuie să fie deosebită de diversele forme de hidremii a căror particularitate constă doar numai în diminuarea rizidului mineral, fără o creștere a volumului total al sângelui.

Hipervolemia policitemică - stare caracterizată prin creșterea volumului sângelui circulant în special pe seama mării numărului de elemente figurate ale sângelui ceea ce duce la mărirea hematocritului mai mult de 48%.

Cauzele. Hipervolemia policitemică poate să apară ca o reacție de compensare apărută în urma hipoxiei cronice și caracterizată printr-o intensificare reactivă a hematopoiezei cu o diabază pronunțată a hematiilor în sângele periferic. O atare hipervolemie se constată în toate maladiile la baza cărora stă insuficiența de oxigen, de exemplu în bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficiența cardiacă, insuficiența circulatorie cronică, vicii cardiace etc.

Hipervolemia policitemică primară, de exemplu în boala Waquez-Osler este determinată de hiperplazia predominantă a seriei eritrocitare cu o proliferare pronunțată a tuturor elementelor figurate ale sângelui, formate și maturizate în măduva roșie a oaselor. În sângele periferic concomitent se constată mărirea cantității de hemoglobină, creșterea numărului de eritrocite, leucocite granulate și trombocite.

Manifestările. Hipervolemia policitemică se caracterizează prin hiperfuncția cordului cu creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale, prin creșterea vâscozității sângelui și micșorarea vitezei torentului sanguin. Uneori se poate constata și o intensă adeziune și agregare plachetară cu formarea de microtrombi mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu declanșarea coagulării intravasculare diseminate. *Vezi și Eritremia.*

31.1.3. Hipovolemiile

Hipovolemia normocitemică (simplă) - stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant, raportul dintre eritrocite și plasmă fiind normal.

Cauzele. Hipovolemia normocitemică apare în primele ore după o hemoragie acută cauzată de lezarea vaselor, de exemplu în ulcerul gastric, în tuberculoza pulmonară activă, sau poate să apară în urma traumelor mecanice asociate cu lezări de vase mari sanguine. Hipovolemia normocitemică poate să apară și ca rezultat al depozitării unei cantități mari de sânge în ficat, splină, plexul subpapilar, ceea ce conduce la micșorarea volumului sângelui circulant fără schimbarea volorii hematocritului (de exemplu, în șocul traumatic, colaps etc.). Manifestările vor depinde de caracterul cauzei care a provocat hemoragia.

Hipovolemia oligocitemică - stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant în special pe seama micșorării numărului de eritrocite. Hematocritul este scăzut mai jos de 36%.

Cauzele. Hipovolemia oligocitemică poate să apară în urma hemoragiei acute, mai cu seamă în fazele în care mecanismele de compensare sunt încă insuficiente. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiții volumul sângelui pierdut nu poate fi substituit fie pe seama afluxului de sânge din depozitele sanguine, fie pe seama deplăsării lichidului tisular în vase. Poate să apară și ca rezultat al reprimării eritrocitopoiezei (de exemplu, în anemiile hipo- și aregeneratoare), sau în urma hemolizei patologice.

Hipovolemia policitemică (anhidremie) - stare caracterizată prin micșorarea volumului sângelui circulant în special pe seama volumului de plasmă, cu hematocritul mărit și cu o creștere pronunțată a vâscozității sângelui.

Cauzele. De regulă, hipovolemia policitemică se constată în maladiile la baza cărora stă deshidratarea organismului (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

31.2. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul eritrocitar

31.2.1. Dereglările proceselor de diferențiere și proliferare a seriei eritroblastice

Echilibrul eritrocitar nemodificat este menținut de două procese antagoniste *eritrocitopoieza* și *eritrodierza* - procese reglate în mod normal printr-un mecanism reglator în care eritropoietinei îi revine rolul primordial.

Hematopoieza - proces de formare și maturizare a elementelor figurate ale sângelui. Hematopoieza are loc în organele hematopoietice: măduva roșie a oaselor, splină, timus și nodulii limfatici. În măduva osoasă, celula stem pluripotentă (CSP) se diferențiază în două direcții: celule formătoare de colonii ale mielopoiezei (CFC-GEMM) și celulele formătoare de colonii ale limfopoiezei (CFC-Li B și T).

Celulele pluripotente ale mielopoiezei (CFC-GEMM) în rezultatul diviziunii celulare, formează colonii de celule predecesoare ale granulocitelor și monocitelor (CFC-GM), colonii granulocitare (CFC-

G), monocitare (CFC-M), megacariocitare (CFC-Meg), precum și celule hematopoietice orientate în direcția formării de colonii a eritrocitelor „burst” (CFC-EB, „burst”), din care rezultă coloniile de eritrocite eritropoietin-sensibile (CFC-Epo).

Eritrocitopoieza - proces de formare și maturizare a eritrocitelor (*hematiilor*).

Se deosebesc următoarele procese și etape succesive ale eritrocitopoiezei.

Diferențierea - proces hematopoietic, caracterizat prin etape morfofuncționale care realizează transformarea celulei medulare nediferențiate în element eritropoietic.

Etaple de diferențiere a eritrocitelor sunt următoarele: Celula stem pluripotentă (CSP) -----> celula pluripotentă a mielopoiezei ((CFC-GEMM) -----> celula formătoare de colonii eritrocitare „burst” (CFC-EB, „burst”) -----> celula medulară unipotentă eritropoietin-sensibilă (CFC-Epo) -----> proeritroblastul.

Multiplificarea (proliferarea) - proces hematopoietic efectuat prin mitoză și prin intermediul căruia se realizează sporirea numărului de elemente hematopoietice.

Etaple proliferării: proeritroblast (1 ciclu mitotic)-----> eritroblast bazofil (2 cicluri mitotice)-----> eritroblast policromatofil (1 ciclu mitotic).

Maturizarea (maturația) - totalitatea de proese morfologice, funcționale și biochimice pe care le suferă eritroblastul pentru a se transforma în eritrocit matur.

Etaple de maturație: eritroblast bazofil--->eritroblast policromatofil--> eritroblast oxifil-----> reticulocit medular---->reticulocit sanguin----> eritrocit.

Eliberarea (diabaza) - proces fiziologic hematopoietic caracterizat prin eliberarea reticulocitelor din organul medular în circulația sanguină.

Importanța acestor 4 procese ale eritrocitopoiezei nu este egală pe întregul ei parcurs. În etapele inițiale predomină procesele de diferențiere. Proliferarea se oprește în etapa denumită convențional eritroblast policromatofil. Maturația începe în proeritroblast, dar continuă în reticulocit încă - 2 zile după diabază.

Reglarea eritrocitopoiezei. Eritrocitopoieza este reglată printr-un dublu mecanism de conexiune inversă (feedback), precum și prin diverse mecanisme, actualmente, puțin studiate.

Este dovedit faptul că eritrocitopoieza poate fi stimulată sau inhibată în dependență de necesitățile de oxigen ale țesuturilor. Această reglare se realizează pe de o parte prin acțiunea eritropoietinei, iar pe de alta parte, printr-un ansamblu de factori stimulatori sau inhibitori și de o mare diversitate de receptori specifici lor atașați pe membrana celulelor țintă respective ale eritrocitopoiezei. De exemplu: factorii reglatori sunt citochinele care acționează prin structura lor specifică, iar uneori prin cooperarea cu alți factori. Factorii reglatori acționează prin legarea de receptori specifici, printr-o mulțime de reacții biochimice care, în sfârșit, se termină cu activarea reglatorului intracelular - protein-kinaza C. Aceasta activează genele care produc un ARN și proteinele necesare inițierii fazei S a ciclului celular, a diferențierii celulare sau orice alt proces comandat de factorul reglator. Numărul acestor factori reglatori este mare și în continuă creștere. Către acești factori se atârână: eritropoietina, factorul stimulator al celulei stem, factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare, factorul stimulator al coloniilor granulocitare și al coloniilor monocitare etc.

Producerea eritropoietinei este declanșată de hipoxia celulară a aparatului juxtaglomerular, de hipoxia ficatului și splinei. Unii autori au părerea că hipoxia ar activa o enzimă proteolitică tisulară care, la rândul său, ar reacționa asupra eritropoietinogenului plasmatic, determinând formarea eritropoietinei active. O altă ipoteză, presupune că hipoxia ar împiedica formarea unui factor eritropoietin-inhibitor, în absența căruia eritropoietina rămâne activă.

Secreția eritropoietinei depinde atât de presiunea parțială a oxigenului în țesuturi, cât și de corelația dintre aport și consum al oxigenului la acest nivel. Aportul este determinat de masa eritrocitară activă, iar

ea, la rândul ei, determină echilibrul dintre procesul de producere (*eritrocitopoieza*) și cel de distrugere a eritrocitelor (*eritrodierază*).

Eritrocitopoieza în măduva roșie a oaselor include 4 procese morfofiziologice succesive în timp. Acestea sunt *diferențierea, multiplicarea (proliferarea), maturizarea (maturația) și eliberarea (diabaza)* hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Aceste procese sunt delimitate numai din punct de vedere didactic, în realitate, ele se desfășoară concomitent și se completează reciproc.

Este foarte dificil de a determina dacă acțiunea unui agent patogen se exercită asupra procesului de diferențiere sau asupra multiplicării elementelor seriei roșii. În ambele cazuri rezultatul este același: apare *hiperplazia* sau *hipoplazia* acestei serii celulare din măduva osoasă.

A. HIPERPLAZIA REPREZINTĂ INTENSIFICAREA DIVIZIUNII CELULARE CU MĂRIREA NUMĂRULUI DE CELULE ÎN ȚESUTUL RESPECTIV. HIPERPLAZIA ÎN MĂDUVA OSOASĂ SE MANIFESTĂ PRIN PROCESE HIPERPROLIFERATIVE PRIMARE ȘI PROCESE HIPERPROLIFERATIVE SECUNDARE.

1. Procesele hiperproliferative primare sunt determinate de leziuni primare la nivelul celulei medulare a mielopoiezei caracterizate prin intensificarea diviziunii celulare cu mărirea numărului de celule nediferențiate ale seriei eritroblastice sau celei mieloblastice. De regulă procesele hiperproliferative primare apărute la nivelul seriei eritroblastice constituie veriga patogenetică principală a policitemiei adevărate.

2. Procesele hiperproliferative secundare mai frecvent apar ca rezultat al hipersecreției de eritropoietină, deși pot fi și de origine neurogenă și endocrină.

Hipersecreția eritropoietinei cu intensificarea eritrocitopoiezei și instalarea eritrocitozei secundare absolute are la baza sa următoarele mecanisme:

a) aportul scăzut de oxigen (de ex., în insuficiența cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală etc., ceea ce determină intensificarea eritrocitopoiezei cu instalarea eritrocitozei secundare absolute .

b) insuficiența de transport al oxigenului de la plămâni la țesuturi (de ex., în stenoza arterei pulmonare, insuficiența cardiacă, în special a ventriculului drept, în afecțiuni însoțite de scăderea cantității de hemoglobină circulantă etc.),

c) dereglarea utilizării oxigenului la nivelul țesuturilor (de ex., în intoxicația cronică cu oxid de carbon, cu săruri de cobalt etc.).

Din cele relatate rezultă că procesul hiperproliferativ poate fi atestat ca proces primar (de ex., în eritromieloze, eritremii), pecum și ca proces hiperproliferativ secundar (de ex., în sindroamele determinate de o hipersecreție a eritropoietinei.

B. Hipoplazia în măduva osoasă reprezintă diminuarea capacității de diferențiere a țesutului medular cu reducerea populației celulare și funcției proliferative. Hipoplazia poate apărea în cadrul unor afecțiuni ale măduvei osoase prin mai multe mecanisme:

1. Prin înlocuirea țesutului medular normal:

a) *cu țesut tumoral*, de ex., metastazele tumorale generalizate în leucemia acută, în limfoamele maligne avansate, metastazele sistemului osos, etc.;

b) *cu țesut adipos* (de ex., în panmielopatia senilă);

c) *cu țesut conjunctiv fibros* (de exemplu, în mieloscleroza limfoidă, metaplasia mieloidă cu mieloscleroză etc.

2. Prin necroza medulară - distrugerea țesutului medular normal care poate fi determinată :

a) *de mecanismul toxic direct*, de ex., acțiunea toxică a hidrocarburilor aromatice – benzenului, toluenului, xilenului, a sărurilor de aur etc.;

b) *meccanismul alergic* (de exemplu, formarea de anticorpi anticelule stem sau antifactori reglatori ai hematopoiezei, formarea de anticorpi antieritrocitari și antileucocitari etc.).

3. Prin afectarea selectivă a seriei eritroidei (de exemplu, în anemia aplastică pură, nefrectomia bilaterală, nefropatiile cronice, etc).

De menționat că atât procesele hiperproliferative cât și cele hipoproliferative ale seriei eritroblastice sunt caracterizate prin modificări calitative și cantitative ale hematiilor.

31.2.2. Modificările calitative în sistemul eritrocitar

Modificările calitative ale hematiilor se caracterizează prin abateri de la morfologia eritocitară normală fiind sesizate sub următoarele 4 variații patologice:

a) *variații patologice de mărime a hematiilor*,

b) *variații patologice de formă*,

c) *variații patologice de culoare și*

d) *prezența diverselor incluzii eritrocitare.*

a) *Variații patologice de mărime a hematiilor*

Macroците sunt eritrocite cu diametrul peste 9 μ m. Macrocitoza fiziologică apare la nou-născut în primele 2 săptămâni de viață. Macrocitoza patologică apare în toate stările însoțite de creșteri importante ale numărului de reticulocite. De exemplu, macrocite se constată în anemiile hemolitice ereditare nesferocitare, anemii aplastice, anemii toxice (cu benzol, aur, plumb, arsenic), în nefropatii cronice, în unele cancere (gastric, pancreatic), în hemocromatoză, după iradiere, după tratarea îndelungată cu unele medicamente: citostatice, antivirale, etc.

Prezența în frotiul sanguin a eritrocitelor cu dimensiuni diferite poartă denumirea de *anizocitoză*.

Microците sunt eritrocite cu dimensiuni sub valorile normale. Microcitoză poate fi considerată fiziologică în cazul în care microците nu depășesc 20% din totalul eritrocitelor, iar dimensiunile lor nu scad mai mult de 1-1,5 μ m. În microcitoza patologică mai mult de 1/4 din totalul hematiilor au un diametru mai mic de 6 μ m și o suprafață de 100 μ m² (N=120/135 μ m). Conținutul de Hb este redus nu numai din cauza volumului scăzut al hematiilor, dar și din cauza încărcării insuficiente a acestora cu acest pigment. Microcitul, observat pe frotiul sanguin, de regulă, are o zonă mai clară la mijloc, fiind numit *eritrocit hipocrom* sau *anulocit*. Microcitoza se constată în anemiile hipochrome, în unele talasemii și anemii hemolitice.

Megalocitele sunt eritrocite cu dimensiuni ce depășesc cu mult pe cele normale (diametru - 12-15 μ m) cu semnificație totdeauna patologică. Megalocitele sunt celule ale eritrocitopoiezei embrionare - cellule care la oamenii sănătoși nu sunt depistate în sângele periferic.

Apariția megaloblaștilor și megalocitelor în sângele periferic denotă tulburarea procesului de maturizare a celulelor seriei eritroblastice a măduvei osoase. Megalocitele pe frotiul sanguin sunt lipsite de zona centrală, întucât ele au formă eleptică, apărând colorate omogen și mai intens decât eritrocitele normale.

De menționat că încărcarea megalocitelor cu hemoglobină constituie doar 1/3 din volumul eritocitar, hiperchromia fiind doar aparentă. Megalocitele se constată în boala Biermer ca rezultat al mitozei atipice cu alterări profunde ale procesului de proliferare, diferențiere și maturare a hematiilor.

Schizocitele sunt fragmente de eritrocite de formă rotundă sau neregulată cu diametru de 2 - 4 μ m. De regulă schizocitele pot proveni prin fragmentarea mecanică sau în rezultatul fagocitării parțiale a eritrocitelor. Se constată în hemolizele traumatice, microangiopatice, în anemia feriprivă și cea megaloblastică.

b) *Variații patologice de formă a hematiilor*

Sferocitele sunt eritrocite al căror diametru longitudinal scade în favoarea celui transversal fiind nu mai mare de 6 μ m, mai intens colorate și lipsite de zona centrală clară. Sferocitele au o suprafață redusă cu 20-30% față de cea a eritrocitelor normale. Aspectul sferic este determinat de diverse modificări structurale apărute la nivelul membranei eritrocitare (de ex., pierderea de substanțe din membrana eritocitară, conduce la imposibilitatea hematiilor de a se lărgi sau întinde, devenind sferice, cu plasticitate redusă și mai fragile. În soliții hipotone se hemolizează mai rapid decât eritrocitele normale. Un număr mare de sferocite în sângele periferic este caracteristică bolii Minkowski-Chauffard. *Vezi și Membranopatiile.*

Drepanocitele sunt eritrocite în formă de seceră întâlnite în talasemia-S. Forma de seceră sau coasă este determinată de polimerizarea HbS cu așezarea moleculelor de hemoglobină patologică sub formă de baghete. Aceste eritrocite sunt rigide, au aspect de lună nouă, incapabile de a traversa capilarele înguste ale splinei, fiind stagnate la acest nivel și distruse.

Acantocitele sunt eritrocite asemănătoare frunzelor de acant. Forma este determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor din membrană eritocitară.

Ovalocitele sau *eliptocitele* sunt eritrocite de formă ovală, diferența dintre cele două diametre este variabilă dar relativ constantă. Forma ovală e determinată de schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare. Ovalocitoza se poate constata în boala Biermer, în anemii feriprive, anemii carentiale grave, în eliptocitoza ereditară.

Eritrocitele în „ semn de tras la țintă ” sunt eritrocite patologice în care o mică cantitate de hemoglobina este reparată la periferia celulei și alta în centrul lor. Asemenea eritrocite apar pe frotiul sanguin în talasemia majoră.

Poikilocitele reprezintă eritrocite patologice de cele mai diverse forme: formă de virgulă, steluță, corn, pară, rachetă etc. Poikilocitoza denotă o regenerare intensă și patologică a eritrocitopoiezei. Se constată în anemii hemolitice grave, anemii carentiale severe, leucemii acute etc.

c) Variații patologice de culoare a hematiilor

Eritrocitele policromatofile și bazofile sunt eritrocite tinere care n-au ajuns la maturizarea completă după expulzarea nucleului. Culoarea lor pe frotiul colorat este roz-albăstrie, roz-cenușie, sau roz-violetă, fiind denumite *policromatofile*. Dacă eritrocitele au culoare cu nuanță albăstruie, atunci e vorba de *eritrocite bazofile*. Un număr mare de policromatofile în sângele periferic denotă fie un efort de regenerare intensă, fie o tulburare a diabazei cu ieșirea pronunțată în sângele periferic a eritrocitelor imature.

Eritrocitele hiperchrome sunt, de regulă, megalocitele constatate în boala Biermer. Creșterea volumului eritrocitului sau a grosimii acestuia face impresie falsă pe frotiu că ar fi supraîncărcat cu hemoglobină. Megalocitele având formă eleptică, ele nu au zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obișnuite. De menționat că încărcarea cu hemoglobină a megalocitului nu depășește nici 1/3 din volumul eritrocitar, hiperchromia fiind doar aparentă.

Eritrocitele hipochrome – sunt eritrocite mai palide pe frotiul sanguin în comparație cu cele normale. Hipocromia apare în anemiile feriprive, anemiile posthemoragice cronice, în talasemii, în anemii grave de alte cauze (leucemii acute, neoplasme etc.). Eritrocitele intens hipochrome sunt denumite *anulocite*, în care hemoglobina este concentrată la periferie, centrul celulei fiind decolorat și asemănător cu un inel.

Anizocromia reprezintă stare caracterizată prin prezența concomitentă de eritrocite normochrome alături de cele hipochrome, datorită încărcării lor inegale cu hemoglobină.

d) Incluziile eritrocitare

Corpusculii Howell-Jolli – reprezintă resturi de cromatină nucleară rămasă, în mod patologic, în citoplasma eritrocitelor. Corpusculii Jolli în număr crescut se constată după splenectomie, în atrofii sau aplazii splenice, talasemie, în toate anemiile grave, mai cu seamă în cea megaloblastică, constituind un semn important diagnostic.

Inelele Cabot sunt formațiuni filiforme ce apar pe frotiul sanguin sub formă de cerc, cifra 8, reprezentând resturi de membrană nucleară care au rămas în citoplasma eritrocitelor. Inelele Cabot par a fi provenite din proteinele fusului mitotic care au rămas neabsorbite după terminarea telofazei. Se întâlnesc în toate regenerările intense eritrocitare, în intoxicațiile cu plumb, anemiile megaloblastice, în leucemii, cancer etc., reprezentând efectul tulburării mitozei și metabolismului celular (eritrocitar).

Corpii Heinz sunt agregate intraeritrocitare de hemoglobină denaturată oxidativ și repartizată neuniform sub formă de granule. Corpii Heinz se întâlnesc în hemoglobinopatii cu Hb instabilă, după administrarea unor substanțe medicamentoase cu proprietăți oxidative, în enzimopatii mai cu seamă în deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, în care corpii Heinz, fiind atașați pe membrana eritrocitară, favorizează opsonizarea celulei pentru fagocitoză și lezarea acesteia.

Granulațiile bazofile sunt punctațiile bazofile sub formă de granule de culoare albastră, răspândite pe toată suprafața eritrocitului. Granulațiile bazofile sunt alcătuite din agregate ribozomale, bogate în ARN. Se constată în intoxicațiile cu plumb și în toate stările patologice în care este dereglată sinteza hemoglobinei.

Siderocite sunt eritrocitele ce conțin granule de fier nehemoglobinic.

De menționat că și numărul mărit de reticulocite în sângele periferic - *reticulocitoza* (mai mare de 20-25 reticulocite la o mie de eritrocite), la fel, reprezintă o schimbare calitativă în sistemul eritrocitar, deoarece apariția reticulocitozei denotă instalarea procesului hiperregenerativ în măduva osoasă.

De regulă, schimbările calitative ale eritrocitelor, depistate în sângele periferic denotă atât instalarea procesului regenerativ cât și celui degenerativ în sistemul eritrocitar.

La omul sănătos elementele figurate în sângele periferic cantitativ sunt perfect echilibrate. Unele celule mor, altele se formează. Multiplicarea celulelor hematopoietice necesită o cantitate adecvată de enzime, coenzime, acizi aminați, acid folic, vitamine B₁₂, B₆, cobalt, zinc, cupru etc.

29.2.3. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

Schimbările cantitative în sistemul eritrocitar pot fi divizate în *eritrocitoze, eritrocitopenii, și anemii*.

31.2.3.1. Eritrocitozele

Eritrocitoza reprezintă creșterea numărului de eritrocite (*hematii*) într-o unitate volumetrică de sânge (1mm³). La femei numărul normal de hematii atinge cifra de 4 700 000/mm³, iar la bărbați variază în jurul valorii de 5 500 000/mm³. Deosebim: a) *eritrocitoze primare și b) eritrocitoze secundare* (fig.31.1).

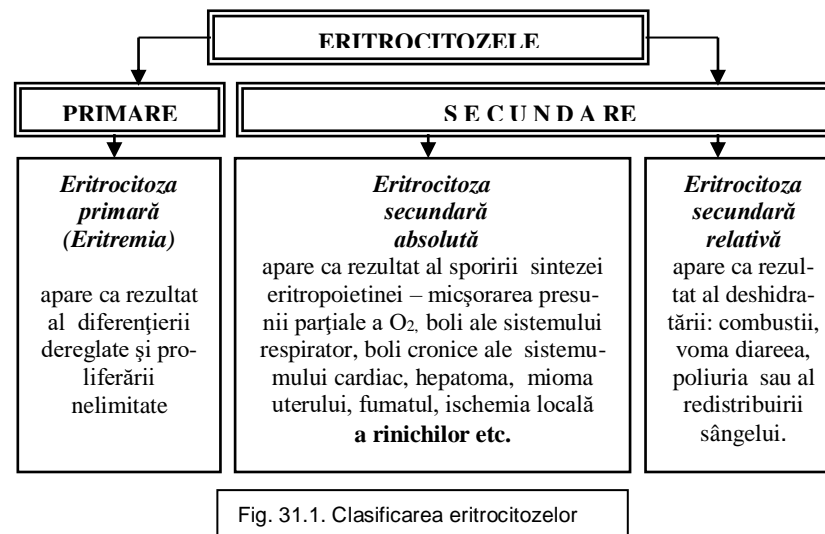


Fig. 31.1. Clasificarea eritrocitozelor

a) *Eritrocitoza primară* se constată în boala Vaquez-Osler, sin. *policitemie adevărată, eritremie* - afecțiune primară a măduvei osoase (leucoză cronică), caracterizată prin hiperplazia totală a seriei eritrocitare cu afectarea celulei formătoare de colonii mixte (CFC-GEMM),

progenitoare a mielopoiezei cu o proliferare patologică nelimitată a acestei celule, dar care și-a păstrat capacitatea de a se diferenția în toate cele 4 serii: granulocitară, monocitară, megacariocitară, cu preponderență în cea eritrocitară. Este caracteristic polimorfismul celular în sângele periferic cu creșterea numărului de eritrocite, granulocite, trombocite, monocite și cantității de hemoglobină.

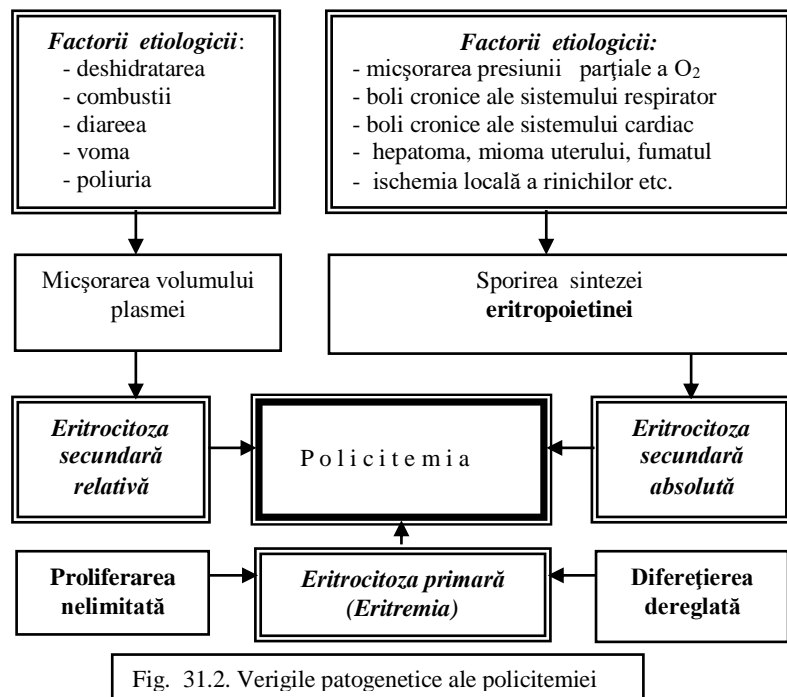


Fig. 31.2. Verigile patogenetice ale policitemiei

Etiologia și patogenia. Cauzele apariției eritremiei pot fi diverși factori biologici, chimici, fizici, cancerigeni, etc. care își pot realiza acțiunea sa blastomogenă prin intermediul suprimării activității mecanismelor protective antimutaționale cu dereglarea diferențierii celulei medulare progenitoare mielopoiezei (fig.31.2).

Intensificarea procesului mieloproliferativ poate fi constatată nu numai în măduva osoasă dar și în splină și în ficat, aceste organe hematopoietice fiind invadate cu celule predecesore ale mielopoiezei.

Manifestările. Cu toate că în măduva osoasă are loc intensificarea vitezei de utilizare a fierului, sinteza hemoglobinei întârzie în comparație cu viteza proliferării celulare, ceea ce explică *hipocromia eritrocitelor*.

Proliferarea intensă este asociată și de o diferențiere defectuoasă a celulelor seriei eritrocitare cu producerea de celule cu rezistență mică ceea ce explică *liza pronunțată* a

acestora chiar în faza diferențierii eritrobaștilor. În punctatul sternal se constată un număr mărit moderat de celule ale seriei eritroide cu diferit grad de maturație. Faza manifestă a eritremiei se caracterizează prin metaplazia mieloidă a splinei, plethora moderată, splenomegalie și hepatomegalie

În sângele periferic se constată un polimorfism celular: eritricitoza primară, granulocitoză (neutrofilie, bazofilie, eozinofilie), trombocitoza și monocitoză, ceea ce denotă antrenarea în procesul de hiperplazie și a celorlalte serii ale măduvei osoase (fig.31.3).

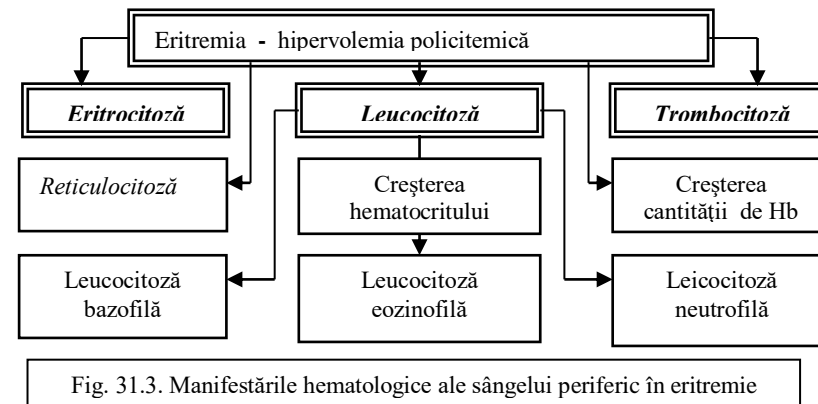


Fig. 31.3. Manifestările hematologice ale sângelui periferic în eritremie

Durata de viață a eritrocitelor poate fi normală, dar poate fi scurtă în cazul în care are loc sechestrarea acestora în splină.

Uneori în stadiile tardive ale eritremiei se poate constata procesul de mielofibroza posteritremică ce conduce la apariția anemiei asociate de trombocitopenie.

În eritremie se constată creșterea vîscozității sângelui și încetinirea circulației sanguine, tulburări funcționale ale diferitelor organe și sisteme, mai cu seamă a celui cardiovascular. Hipertensiunea arterială apărută în eritremie, pe de o parte este rezultatul hipervolemiei policitemice cu mărirea volumului sistolic, iar pe de altă parte se datorește creșterii rezistenței periferice a vaselor ca rezultat al activării sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Activarea acestui sistem se poate produce de tulburări ale circulației sanguine în rinichi.

b) Eritrocitozele secundare reprezintă simptome ale diferitelor stări patologice sau ale unor boli și caracterizate prin mărirea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge. La înlăturarea cauzelor care au provocat aceste stări patologice, numărul de eritrocite revine la valorile normale. Eritrocitozele secundare se clasifică în *absolute* și *relative*.

Eritrocitoza secundară absolută - stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge apărută ca rezultat al intensificării eritrocitopoiezei cu o ieșire exagerată a hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Etiologia și patogenia. Cauza eritrocitozei secundare absolute e intensificarea eritrocitopoiezei determinată de sinteza sporită a eritropoietinei. La sporirea sintezei eritropoietinei conduce:

a) *aportul scăzut de oxigen* (de exemplu, în insuficiența cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală, boala de altitudine, în care se constată și procesul hiperproliferativ secundar în măduva osoasă cu intensificarea eritrocitopoezei).

b) *insuficiența de transport al oxigenului de la plămâni la țesuturi* (de exemplu, în stenoza arterei pulmonare, insuficiența cardiacă, în special a ventriculului drept, afecțiuni însoțite de scăderea cantității de hemoglobină circulantă etc.),

c) *ischemia rinichilor, splinei, sau ficatului;*

d) *creșterea blastomatoasă în rinichi, ficat și alte organe -*

hipernefroma, hepatoma, tumoare a stratului medular sau cortical al suprarenalelor, cancer al uterului etc.

Prin urmare, eritrocitoza secundară absolută apare secundar, are caracter adaptativ sau compensator, denumită și *eritrocitoză compensatorie simptomatică*.

În sângele periferic se constată creșterea numărului de eritrocite, reticulocite (mai mult de 12 reticulocite la 1000 eritrocite). Spre deosebire de eritrocitoza primară se poate atesta doar o tendință spre leucocitoză, fără trombocitoză, o hipervolemie policitemică moderată cu creșterea vâscozității sângelui.

Eritrocitoza secundară relativă prin hemoconcentrație – stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (fără intensificarea eritrocitopoezei), apărută ca rezultat al micșorării volumului de plasmă. De regulă, reprezintă un simptom în toate afecțiunile însoțite de deshidratarea organismului cu hemoconcentrație (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

Eritrocitoza secundară relativă prin redistribuire – stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge ca rezultat al redistribuirii eritrocitelor în diverse regiuni ale patului vascular, fără a fi stimulată proliferarea celulelor eritronului. O atare eritrocitoză se atestă în hipercatecolaminemie, stres, în primele ore de dezvoltare a hemoragiei acute, având un caracter compensator și instalată în urma eliberării sporite (diabazei) a eritrocitelor în sângele circulant din depozite (ficat, splină, măduva osoasă), determinată de acțiunea adrenalinei și noradrenalinei.

Eritrocitopenia - stare caracterizată prin micșorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (mai jos de 3 500 000/ mm³ sânge).

DE REGULĂ ERITROCITOPENIA ESTE ÎNSOȚITĂ CONCOMITENT ȘI DE MICȘORAREA CANTITĂȚII DE HEMOGLOBINĂ ÎN SÂNGELE PERIFERIC, STAREA PATOLOGICĂ FIIND DENUMITĂ ANEMIE.

31.2.3.2. ANEMIILE

ANEMIE – REPREZINTĂ SIMPTOM, STARE PATOLOGICĂ SAU BOALĂ CARE SE CARACTERIZEAZĂ PRIN MICȘORAREA NUMĂRULUI DE ERITROCITE ȘI /SAU CANTITĂȚII DE HEMOGLOBINĂ ÎNTR-O UNITATE VOLUMETRICĂ (1MM³) DE SÂNGE.

31.2.3.2.1. CLASIFICAREA ANEMIILOR

DUPĂ PATOGENIE, ANEMIILE SE CLASIFICĂ ÎN:

I. ANEMII PRIN DEREGLAREA DIFERENȚIERII ȘI PROLIFERĂRII

CELULARE ÎN MĂDUVA OSOASĂ CONSECUTIVE HIPOPLAZIEI.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei.

IV. Anemii prin dereglări consecutive pierderilor de eritrocite.

I. ANEMII PRIN DEREGLAREA DIFERENȚIERII ȘI PROLIFERĂRII CELULARE ÎN MĂDUVA

OSOASĂ CONSECUTIVE HIPOPLAZIEI

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

Anemia aplasică poate fi primară și secundară.

Anemia aplasică primară (ereditară), descrisă de Fanconi reprezintă o anemie transmisă autosomal recesiv și caracterizată prin aplazia selectivă a seriei eritroblastice cu antrenarea în proces a seriilor granulo- și trombocitară. La baza anemiei aplastice ereditare stă disfuncția proceselor reparative intranucleare ale AND-lui. Defectul ereditar, caracterizat prin mutații somatice ușor fixate pe clonele celulare medulare pot provoca în ele aberații cromozomiale determinând repimarea severă a hematopoiezei.

Anemia hipo- aplastică secundară poate să apară în rezultatul acțiunii diversilor factori:

a) *fiziici* - radiațiile ionizante;

b) chimici - fosforul și aurul radioactiv, coloranți pe bază de anilină, diverse substanțe medicamentoase - levomicetina, butadionul, aminazina, citostaticele, etc.

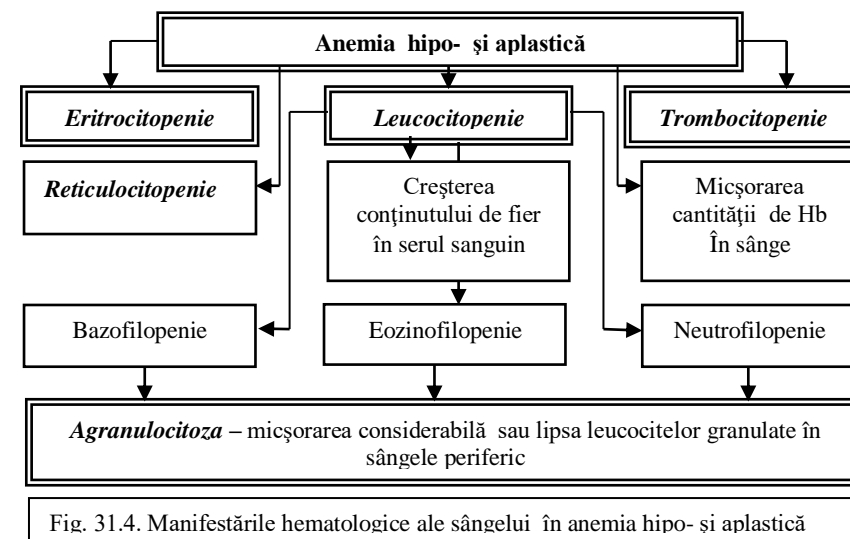
c) *biologici* - virusii hepatitei, mononucleoza infecțioasă etc.

Patogenia. În rezultatul acțiunii factorilor etiologici endogeni și exogeni se produce inhibiția activității proliferative și reprimarea diferențierii clonelor celulare predecesoare mielopoiezei mai cu seamă ale eritrocitopoiezei.

Aplazia medulară poate fi determinată și de perturbări enzimatică în metabolismul acidului folic care participă în sinteza bazelor purinice și pirimidinice responsabile de structura normală a acizilor nucleici. În aceste circumstanțe, sinteza acizilor nucleici, la fel, este suprimată. Astfel procesul aplazic se poate extinde până la nivelul celulelor „stem”, reducând activitatea proliferativă a acestora. Sunt evidențiate următoarele mecanisme prin intermediul cărora se poate instala anemia hipo- și aplastică :

- micșorarea numărului de celule “stem” sau apariția de celule “stem” cu defecte structurale;
- modificarea micromediului hematopoietic în care se află celulele “stem” cu schimbarea ulterioară a funcției celulelor medulare;
- perturbări ale funcției celulei “stem”, determinate de mecanisme imune etc.

De menționat că noțiunea de “anemie aplastică” poate fi folosită numai în cazul în care se constată micșorarea concomitentă în sângele periferic a numărului de eritrocite (*eritrocitopenie*), leucocite granulate (*agranulocitoză*) și trombocite (*trombocitopenie*) fig 31.4.



În măduva osoasă se constată micșorarea numărului de celule ale seriei eritroblastice. Mai mult ca atât, are loc inhibiția procesului de diferențiere și dispariția megacariocitelor.

În sângele periferic se constată o anemie severă, reticulocitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie cu instalarea sindromului hemoragic.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor

Procesul de maturizare (*maturația*) a hematiilor reprezintă o totalitate de procese și modificări biochimice care au loc în proeritroblast pentru a deveni eritrocit matur - celulă specializată funcțional. În procesul de maturizare hematia adultă este lipsită de organele celulare: nucleu, reticul endoplasmatic, mitocondrii, precum și de diverse proteine funcționale legate de aceste structuri.

Maturizarea – proces fiziologic care asigură eritrocitului o compoziție biochimică strict orientată în vederea asigurării principalului proces - transportului de oxigen. Celelalte componente biochimice eritrocitare sunt subordonate sarcinii funcționale principale - de a apăra hemoglobina de efectele perturbante și de a menține intactă capacitatea funcțională.

De menționat că maturația normală prevede realizarea integrală a proceselor biochimice efectuate de hematiile adulte, adică o perfectă coordonare a unor procese care interesează practic toate structurile celulare și în primul rând a acelor care asigură sinteza proteinelor. Mai mult ca atât, ea prevede și un aport suficient cantitativ al elementelor care participă la biosinteza proteică în general și la cea a hemoglobinei, în special: aminoacizi, porfirine, fier etc.

Prin urmare, tulburările mecanismelor ce reglează și dirijează proteinosinteza, precum și lipsa sau aportul insuficient de biocatalizatori și materiale necesare pot declanșa diverse tulburări de maturare ale hematiilor.

Procesul de maturare eritrocitară poate fi dereglat prin diferite mecanisme.

A. Prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare (*membranopatii*);

B. Prin defecte ereditate ale structurii și activității enzimelor eritrocitare (*enzimopatii*);

C. Prin defecte ereditare ale structurii lanțurilor polipeptidice ale hemoglobinei (*hemoglobinopatii*);

D. Prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici (carența de cobalamine și acid folic);

E. Prin tulburări datorate carenței de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei de ex., carența de fier etc.

De menționat că în sindroamele hemolitice cum sunt *membranopatiile*, *enzimopatiile* și *hemoglobinopatiile* procesul de hemoliză nu este afectat, dar este intensificat. Liza hematiilor în aceste sindroame se produce ca rezultat al unor modificări structurale ale componentelor eritrocitare, ceea ce duce la dereglări ale procesului de maturare.

Din punct de vedere logic și didactic, descrierea acestor sindroame este inclusă în dereglările eritrocitopoezei, dar nu în cele ale hemolizei.

Dereglări ale maturării hematiilor prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare

Membranopatiile – grup de anemii hemolitice la baza cărora stă defectul genetic în structura membranei eritrocitare cu schimbarea formei și pierderea elasticității hematiilor.

Microsferocitoza - (boala Minkowsky-Chauffard) se caracterizează prin anomalii ale formei și volumului eritrocitelor având la bază defect ereditar în structura proteică a membranei acestora.

Patogenia. Forma biconcavă a eritrocitelor este determinată de o anumită cantitate de ATP în acestea. În cazul în care nivelul de ATP în hematii e de 50% și mai mult în comparație cu cel normal, hematiile își păstrează forma discoidă. Dacă în eritrocite cantitatea de ATP scade mai jos de 10% față de cea normală, hematiile își pierd ionii de K^+ , iar ionii de Na^+ din spațiul extracelular pătrund împreună cu apa în eritrocite.

Principala perturbare biochimică în microsferocitoză e schimbarea structurii primare a *spectrinei* - proteină fibrilară cu calități contractile. Această proteină în sferocitoză este structural afectată. Acest defect structural al proteinelor membranare conduce la o permeabilitate crescută a membranei eritrocitare, cu pasajul ionilor de Na^+ împreună cu apa în eritrocite. Ca urmare eritrocitele capătă forma sferică – *microsferocite*, are loc reducerea diametrului și suprafeței acestora, mai mult, aceste hematii modificate își pierd plasticitatea, sunt mici, aspre și foarte fragile.

Așadar, modificările de membrană, indiferent de forma pe care a luat-o hematia determină stagnarea circulației prin capilarele splenice, apariția unei susceptibilități crescute la hemoliză în condițiile de stagnare, activarea sistemului macrofagal și distrugerea hematiilor la acest nivel.

La bolnavii cu sferocitoză se constată icter hemolitic, hepatosplenomegalie, exces de bilirubină liberă în sângele periferic. Excesul de bilirubină liberă este rezultatul degradării crescute a hemoglobinei în sistemul reticulohistocitar.

Investigațiile de laborator evidențiază o anemie moderată, numărul de hematii într-o unitate volumetrică, fiind de

$2\ 000\ 000\text{--}3\ 000\ 000/\text{mm}^3$, reticulocitoză și policromatofilie.

Ovalocitoza și stomatocitoza sunt variante de membranopatii proteindependente ce apar în urma unui defect genetic autosomal dominant și caracterizate prin schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare cu apariția în sângele periferic a hematiilor de diverse forme (eritrocite ovale - *ovalocite*, eritrocite în centrul crora există o porțiune necolorată asemănătoare cu forma gurii - *stomatocite* etc.).

Acantocitoza este o membranopatie lipidodependentă, transmisă autosomal recesiv și determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor și acizilor grași din membrana eritrocitară. În special, are loc inversarea raportului normal (3/2) dintre lecitine și sfingomieline, determinând diverse schimbări morfologice ale hematiilor, atribuindu-le o formă zimțată ca frunzele de acantă. Se manifestă prin anemie hemolitică, retinită pigmentară etc.

Dereglări ale maturării hematiilor prin defecte ereditare ale structurii și activității enzimelor eritrocitare

Enzimopatiile eritrocitare sunt determinate genetic de defecte ale structurii și insuficienței activității enzimelor necesare pentru realizarea proceselor energetice în eritrocite.

Hematiile sunt cele mai simple celule din organism cu metabolism propriu și orientat în 2 direcții principale:

a) **formarea compușilor macroergici (ATP)** – sursa principală de energie produsă în eritrocit prin procesul de glicoliză anaerobă și necesară pentru activitatea acestuia. Desfășurarea normală a glicolizei este condiționată de activitatea enzimatică a diverselor enzime: piruvatkinazei, hexokinazei, triozofosfatizomerazei etc.

b) **menținerea activității antioxidative** (de protecție) față de acțiunea oxigenului ce se conține în oxihemoglobină. Pentru asigurarea potențialului reductor este necesară formarea în cantitate suficientă a glutatoniului redus ce depinde de desfășurarea normală a șuntului hexozomonofosfat.

Acest sistem metabolic include enzimele: glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, glutationreductaza, glutationsintetaza etc. Insuficiența enzimatică a acestor enzime duce la alterarea hematiilor și la scurtarea duratei lor de viață.

Cele mai frecvente sunt enzimopatiile cu defecte ereditare ale activității enzimelor ce participă în: a) procesul de glicoliză, b) ciclul pentozofosfat și c) sistemul reductor.

Enzimopatii cu deficit de formare al ATP. La baza acestei enzimopatii stă deficitul ereditar de piruvatkinază ce se transmite recesiv autosomal.

În eritrocite unica cale de resinteză a ATP-ului e glicoliza, mai mult ca atât, majoritatea energiei este folosită în hematii pentru transportul de ioni. Astfel, insuficiența de energie condiționează tulburarea transportului transmembranar de ioni, manifestată printr-un disbilanț dintre raportul de ioni extra- și intraeritocitar cu un flux mărit de ioni în hematii, ceea ce conduce la o hiperhidratare celulară cu formare de sferocite, iar ca consecință – liza acestora. Apare sindromul hemolitic însoțit de icter și splenomegalie. În sânge se constată uneori macrociteză, alteori sferociteză moderată.

Anomaliile ereditare asociate cu scăderea potentialului reductor și însoțite de liza hematiilor sunt: deficitul ereditar în glucozo-6-fosfatdehidrogenază și în glutatation redus.

Enzimopatii cu deficitul ereditar în glucozo-6-fosfat dehidrogenază și în glutatation redus.

Rolul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei e menținerea glutatationului în forma redusă. Formarea glutatationului redus implică integritatea căii metabolice a pentozofosfosfaților. Prima treaptă a acestei căi necesită glucozo-6-fosfatdehidrogenază care transformă glucozo-6-fosfatul în 6-fosfogluconat cu reducerea NADP în NADPH₂. Acesta din urmă este disponibil pentru transformarea (reducerea) glutatationului oxidat în cel redus.

Hydrogenul din grupările sulfhidrilice ale glutatationului redus împreună cu peroxidazele asigură neutralizarea peroxidizilor organici și neorganici, ceea ce face imposibilă includerea lipidelor din membrana eritrocitelor în procesul de peroxidare lipidică și astfel, preîntâmpină atât lezarea complexelor lipoproteice ale membranei eritrocitare, cât și creșterea permeabilității acesteia.

Deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei conduce la tulburarea transformării glucozo-6-fosfatului în 6-fosfogluconat, ceea ce la rândul său determină tulburarea procesului de reducere a NADP în NADPH₂ cu diminuarea formării glutatationului redus - principalului component al sistemului antioxidant al eritrocitelor. Reducerea formării glutatationului redus favorizează oxidarea peroxidică a hemoglobinei și lipidelor membranare eritrocitare, creșterea permeabilității membranei, fluxul crescut de ioni în hematii, micșorarea rezistenței osmotice a eritrocitelor și hemoliza intravasculară a acestora (fig.5.).

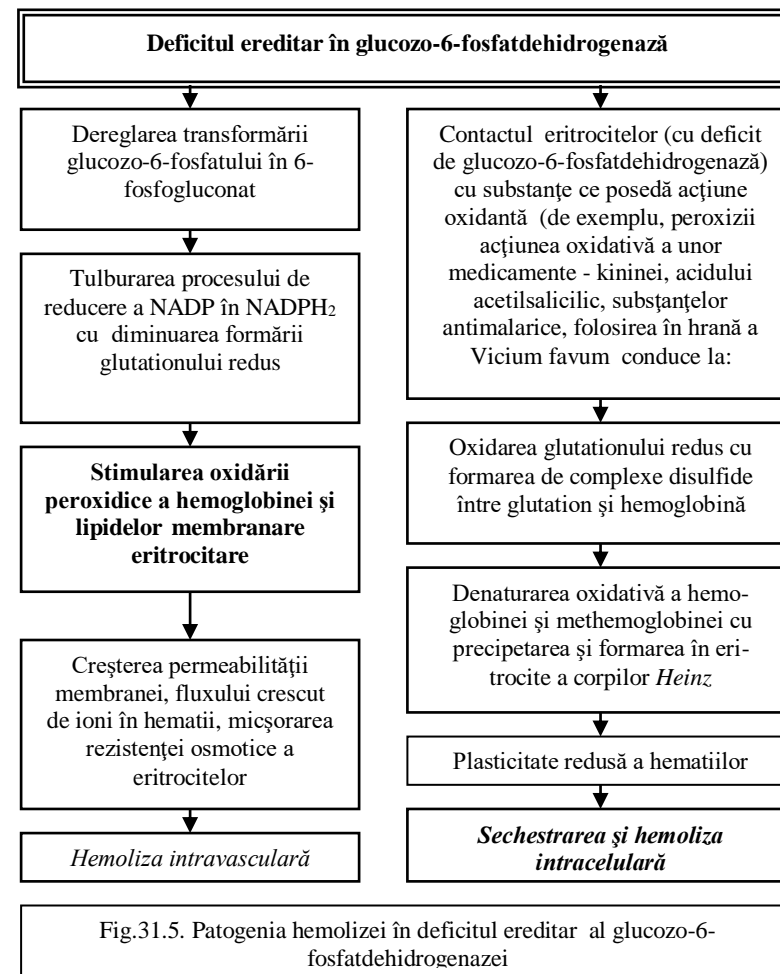


Fig.31.5. Patogenia hemolizei în deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei

Se presupune că contactul eritrocitelor (cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază) cu substanțe ce posedă acțiune oxidantă (de exemplu, acțiunea oxidativă a unor medicamente - kininei, acidului acetilsalicilic, fenacetinei, substanțelor medicamentoase antimalarice, vitaminei K etc, sau folosirea în hrană a Vicium favum - favism) exercită, fie direct, fie prin intermediul peroxidizilor, oxidarea glutatationului redus cu formarea de complexe disulfide între glutatation și hemoglobină,

ceea ce conduce la denaturarea oxidativă a hemoglobinei și methemoglobinei cu precipitarea și formarea în eritrocite a așa-numiților corpi *Heinz* (fig.6).

Membrana acestor eritrocite devine aspră, cu o plasticitate redusă ceea ce face ca aceste eritrocite să fie sechestrate și distruse la nivelul splinei.

Deficitul în glutation redus poate fi determinat și de defectul ereditar al glutationsintetazei, transmis autosomal recesiv. Trebuie de avut în vedere și posibilitatea apariției secundare a deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, constatată mai cu seamă în hepatite, leucoze etc.

C. Dereglări ale maturației hematiilor prin defecte ereditare ale structurii lanțurilor polipeptidice ale hemoglobinei

Hemoglobinopatiile (hemoglobinoze) - denumire generică a unor boli ereditare, determinate de tulburarea sintezei sau structurii hemoglobinei.

Molecula de hemoglobina este formată din *hem și globină*. Hemul conține fier, reprezentând partea activă a hemoglobinei, datorită proprietății sale de a se combina cu O₂. Globina reprezintă partea proteică formată din patru lanțuri polipeptidice, două câte două fiind identice.

Sinteza diverselor lanțuri polipeptidice ce intră în componența globinei se desfășoară după schema generală de sinteză a proteinelor. Mesajul genetic cuprins în secvența nucleotidică a ADN-ului cromosomal este transmis prin intermediul ARN-ului la nivel ribozomal și redat în secvența aminoacidică a lanțului polipeptidic. Fiecare lanț polipeptidic ce intră în componența hemoglobinelor fiziologice este reprezentat la nivelul ADN-ului cromozomial printr-o genă specifică, notată cu numele lanțului respectiv.

În structura moleculei de hemoglobină se disting 5 tipuri de lanțuri polipeptidice (α , β , γ , δ , ϵ). Aceste cinci tipuri de lanțuri formează tot atâtea hemoglobine normale, care se înlocuiesc una pe alta de la faza embrionară până la cea extrauterină.

a) hemoglobina embrionară se atestă în prima lună a vieții embrionare, denumită și Gower I, este formată din patru lanțuri ϵ , (ϵ_1).

b) hemoglobina embrionară Gower II, se atestă după prima lună și persistă până la a 3-ea lună de viață intrauterină (α_2 , ϵ_2);

c) hemoglobina fetală (HB F) apare din a 2 lună de viață intrauterină. De la 3 la 6 luni de viață intrauterină prezintă singurul pigment respirator eritrocitar, persistând până la primele luni de viață extrauterină;

d) hemoglobina A (de adult) apare din luna a 6-a a vieții intrauterine. După naștere reprezintă 98% din totalul de hemoglobina, înlocuind progresiv hemoglobina F (fetală).

e) hemoglobina A₂ de adult, constituită 2% din hemoglobina totală a adultului.

Orice lanț polipeptidic al hemoglobinei este determinat genetic de către o genă separată. Există genele ϵ , γ , δ , β , și α . În procesul dezvoltării sunt active numai genele care determină tipul de hemoglobină caracteristic unei etape date, celelalte fiind inactice. Se știe că un defect mutațional al unei gene nu se soldează obligator cu schimbări în celelalte gene: de exemplu, o mutație în gena β are ca efect sinteza unui lanț β cu defect, care se găsește alături de lanțurile normale α sau δ .

Hemoglobinopatiile calitative reprezintă boli ereditare caracterizate prin schimbarea structurii oricărui lanț polipeptidic al hemoglobinei normale.

Drepanocitoza, hemoglobinoza S sau siclîmia reprezintă o hemoglobinopatie calitativă în care tulburarea de bază este reprezentată de prezența în eritrocite a HbS. Boala se caracterizează prin anemie hemolitică ereditară cronică la baza căreia stă anomalia genei structurale și ca urmare rezultă înlocuirea acidului glutamic cu valină în lanțurile β ale hemoglobinei.

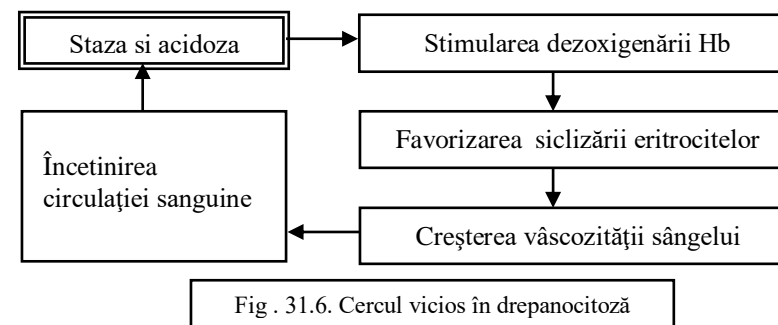
Etiologia și patogenia. Drepanocitoza este cauzată de o mutație genetică intervenită la nivelul genelor care controlează sinteza Hb și se transmite autosomal nelegat de sex. Formele oxigenate ale HbA și HbS au aceeași solubilitate. În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade la jumătate, în timp ce aceea a HbS se reduce de aproximativ 50 de ori, luând aspectul unui gel semisolid cu formarea unor cristale alungite, filamentoase, numite „tactoiți” care schimbă forma eritrocitului (eritrocitul devine alungit în formă de seceră, fenomenul fiind denumit *siclizarea hematiilor*, formarea de *drepanocite*).

Formarea de tactoide depinde de concentrația HbS în hematii și de presiunea parțială a O₂ în sânge. De exemplu, dacă concentrația de HbS în hematii e mai mare de 45% atunci aceste hematii au o afinitate scăzută față de O₂, ceea ce favorizează siclizarea la o presiune parțială a O₂ egală cu 60mmHg. Dacă concentrația de HbS în hematii e mai mică de 45% din totalul Hb, atunci modificări eritrocitare nu se petrec decât în condiții când presiunea parțială a O₂ în sânge scade până la 20-10mmHg.

Modificările în structura Hb și proprietățile fizicochimice ale HbS stau la baza fenomenului de siclizare și totodată explică fiziopatologia celor două sindroame importante din drepanocitoză: apariția *hemolizei și trombozelor vasculare*.

Eritrocitele siclizate (*drepanocitele*) au o rigiditate crescută, care nu le permite trecerea prin capilarele splenice și hepatice fiind sechestrate și supuse hemolizei.

Fenomenul de siclizare este urmat și de creșterea vâscozității sângelui, care duce la încetinirea vitezei de circulație cu apariția stazei și acidozei. Apare astfel un adevărat cerc vicios: staza și acidoza---->stimularea dezoxigenării Hb---> favorizarea siclizării eritrocitelor--->creșterea vâscozității sângelui--->încetinirea vitezei de circulație----->staza și acidoza (fig6.).



Un fenomen mai grav, apărut în drepanocitoză (mai cu seamă la copii), e apariția crizei aplazice, caracterizată prin deprimarea funcțională, temporară a eritrocitopoiezei. În unele cazuri crizele aplazice pot fi însoțite și de o eritrocitopoieză de tip megaloblastic.

Consecințele principale ale drepanocitozei sunt: obturarea sinusurilor hepatice cu drepanocite, iar aceasta la rândul său duce la hipoxie în parenchimul ficatului cu declanșarea procesului de substituire a celulelor hepatice cu țesut conjunctiv și apariția cirozei ficatului. În

condiții de hipoxie sau după stresuri fizice mari pot apărea crize de tromboze vasculare cu infarcte în diverse organe. În caz de apariție a microtrombilor în vasele oaselor tubulare poate să apară inflamația aseptică a țesutului osos cu deformarea oaselor.

Prin urmare, volumul, localizarea, durata și gradul perturbărilor vasculare pe deplin explică diversitatea manifestărilor clinice apărute în drepanocitoză.

Hemoglobinopatiile cantitative reprezintă perturbări în care hemoglobina, având o structură normală a lanțurilor polipeptidice, se caracterizează prin blocarea parțială sau totală a ratei de sinteză a unuia din lanțurile globinice α sau β), rezultând diminuarea cantității hemoglobinei normale. Hemoglobinopatiile cantitative sunt denumite și **sindroame talazemice**.

În dependență de lanțurile globinice blocate (α sau β) se disting două grupe de talasemii: α - talasemia și β - talasemia.

α - **Talasemia** se caracterizează prin lipsa totală sau parțială a genei responsabile de sinteza lanțului globinic α care este comun pentru toate hemoglobinele normale. Insuficiența de sinteză a lanțurilor α produce perturbări în sinteza hemoglobinelor Gower-2, F, A, și A₂.

În perioada embrionară, insuficiența sintezei lanțurilor α este compensată prin sinteza lanțurilor γ , care formează tetrameri (γ_4) și ca rezultat se formează așa-numita Hb Bart,s.

După naștere, insuficiența lanțurilor α este compensată printr-o sinteză lanțurilor β , care la fel formează tetrameri (β_4).

Hemoglobina ce conține 4 lanțuri β este denumită HbH. Astfel, Hb Bart,s și HbH sunt markerii α - talasemiei.

După gradul de diminuarea a sintezei lanțurilor α și după gravitatea manifestărilor clinice se disting 4 forme de α - talasemii.

1. **Talasemia major** se caracterizează prin lipsa totală a lanțurilor α în molecula hemoglobinei. În aceste situații nou-născutul moare în perioada perinatală. .

2. **Talasemia intermedia**, numită și hemoglobinoză H reprezintă o afecțiune de gravitate medie. În perioada postembrionară împreună cu HbH se determină și Hb Bart,s – 40%.

3. **Talasemia minor** se caracterizează printr-un deficit moderat al lanțurilor α . În eritrocitele copiilor născuți cu o atare talasemie se constată doar 5-6% Hb Bart,s.

4. **Talasemia minima sau talasemia "surdă"** se caracterizează printr-un deficit de lanțuri α . Această formă de talasemie nu este însoțită de anemie.

Patogenia. Veriga principală în mecanismul patogenetic al α -talasemiei este hipoxia care apare în rezultatul afinității crescute a Hb Bart,s și HbH către O₂. Hemoglobina H ușor se oxidează și pe măsura îmbătrânirii eritrocitelor ea ușor se supune procesului de precipitare, ceea ce influențează negativ asupra plasticității membranei eritrocitare cu sechestrarea acestor eritrocite în teritoriul splenic.

Prin urmare, eritrocitele cu HbH au un ciclu scurt de viață. Anemia este determinată de o distrugere pronunțată a hematiilor cu instalarea splenomegaliei.

β -Talasemia se caracterizează prin tulburarea sintezei lanțurilor β din hemoglobina A.

Patogenia. La baza manifestărilor clinice apărute în toate formele de talasemii stă hipoxia, care apare ca rezultat al anemiei.

Starea anemică în β -talasemie este cauzată de două procese patologice: *eritropoieza inefectivă și hiperhemoliză*.

Sinteza diminuată a lanțurilor β sau lipsa acestora, de regulă, este însoțită de o acumulare în exces a lanțurilor α cu formare de precipitate intracelulare și cu deformarea membranei hematiilor. Alterările de membrană a hematiilor sunt detectate la nivelul circulației splenice, unde incluziile unor eritrocite sunt reținute, iar eritrocitele sunt reînțoarse în circulație cu deteriorări ale membranei, ceea ce explică scurtarea duratei de viață a acestor hematii și hemoliza cronică – fenomen persistent în β -talasemie.

Micșorarea numărului de eritrocite în sângele periferic conduce la apariția hipoxiei. Se declanșează un șir de lanțuri cauză-efect, de exemplu:

Liza eritrocitelor și tulburarea sintezei hemoglobinei-----> apariția hipoxiei-----> stimularea eritropoiezei.

Deficitul de lanțuri β ,-----> compensarea cu producerea în exces de lanțuri γ și δ ,-----> mărirea cantității de HbF și Hb A₂.

De menționat că raportul normal al lanțurilor α : ($\beta+\gamma+\delta$) este egal cu 1. În β -talasemie acest raport este întotdeauna supraunitar: 2:1 sau 3:1. Creșterea sintezei compensatorii a lanțurilor γ nu este uniformă în toate eritrocitele ceea ce duce la distribuția neuniformă a HbF în eritrocite: unele eritrocite conțin mai multă HbF, altele numai urme; există și eritrocite care deloc nu conțin HbF.

Dătorit faptului că HbF posedă o mare afinitate către O₂, acesta din urmă cu greu este cedat țesuturilor. Hemoglobina fetală (HbF), fiind chiar în cantități mari, nu poate înlătura hipoxia. Aceasta din urmă sporește și mai mult sinteza de eritropoietină.

De reținut că în β -talasemie au fost izolate eritrocite de talie mică, cu foarte puțină HbF, cu multe incluzii celulare și mari deteriorări morfologice. Anume această categorie de eritrocitele cu posibilități reduse de a compensa formarea de HbF și cu mari alterări provocate de excesul de lanțuri α sunt distruse intramedular, ceea ce explică instalarea eritropoiezei inefective și cantitatea mare de produși rezultați din degradarea hemului.

Excesul de lanțuri α conduce la precipitarea Fe⁺⁺ din lanțurile α și la tulburarea utilizării fierului cu depunerea lui în eritrocite în formă de hemosiderină. Mai mult ca atât, are loc creșterea considerabilă a cantității de fier în plasmă iar ca consecință apare hemosideroza organelor interne cu tulburarea funcțiilor acestora.

Hiperhemoliza în splină duce la mărirea ei în volum (*splenomegalie*). În sângele periferic apar eritrocite în "semn de tras la țintă" și rămășițe de eritrocite distruse (*schizocite*).

D. Dereglări ale maturății hematiilor prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici

Atât proliferarea cât și maturizarea hematiilor este posibilă numai în condițiile unui metabolism perfect, asigurat de o diversitate de factori necesari eritrocitopoiezei. Deficitul unor factori metabolici determină dereglarea maturizării și apariția de anemii adeseori foarte severe. Cele mai cunoscute sunt anemiile provocate de tulburarea metabolismului ciancobalaminei, fierului, și acidului folic.

Metabolismul ciancobalaminei (vitaminei B₁₂)

Vitamina B₁₂ nu poate fi sintetizată în organism. Acoperirea necesităților vitale depinde de aportul alimentar și mai ales de absorbția intestinală. Castle a dedus că factorul extrinsec antipernicios din alimente se absoarbe prin intermediul altui factor intrinsec din sucul gastric. Factorul alimentar extrinsec a fost apoi izolat din ficat, i s-a stabilit formula chimică de către Hodgkin și denumit vitamină B₁₂ sau ciancobalamina.

Sursa de vitamină B₁₂ este exclusiv alimentară. În cantități suficiente se află în carne, mai ales în ficat. În sursele alimentare vegetale cantitățile de vitamină B₁₂ sunt foarte reduse. Ea este sintetizată și de către flora bacteriană din colon, dar această formă nu poate fi absorbită în intestin.

Rezervele hepatice de vitamină B₁₂ la un adult sănătos sunt de 2000 micrograme, iar necesitățile zilnice nu depășesc 1-5 micrograme.

Absorbția vitaminei B₁₂ începe prin extragerea din alimente sub acțiunea pepsinei gastrice. Odata eliberată din substanțele alimentare se unește labil cu „factorul intrinsec” din sucul gastric. Acest factor este o glicoproteina cu masa moleculară peste 200.000, secretată exclusiv de celulele parietale gastrice.

Dupa administrarea de histamină se constată creșterea simultană a cantității de factor intrinsec, de acid clorhidric și de pepsină. Factorul intrinsec se unește cu vitamină B₁₂ din alimente și o transportă până la nivelul ileonului, unde o predă unui receptor proteinic enteral specific, produs de celulele mucoasei ileale. Receptorul mucoasei transmite mai departe vitamină B₁₂ la proteinele plasmatiche transportoare, denumite *transcobalamine*. Vitamina B₁₂ este apoi repartizată în toate celulele, iar surplusul ei este stocat sub forma de rezerve în ficat, splina și alte organe.

Anemia prin carența vitaminei B₁₂

La baza acestei anemii stă maturizarea defectuoasă a nucleilor eritroblaștilor, apărută ca rezultat al tulburării sintezei acizilor nucleici determinată de carența în vitamină B₁₂ și acid folic (fig.31.7.).

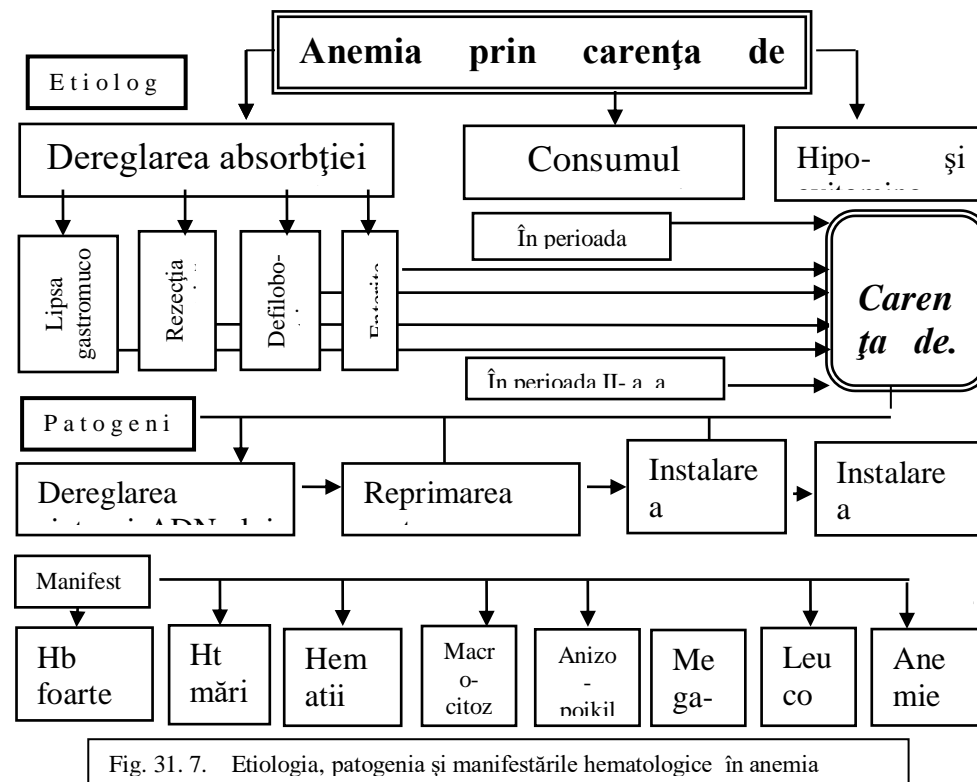
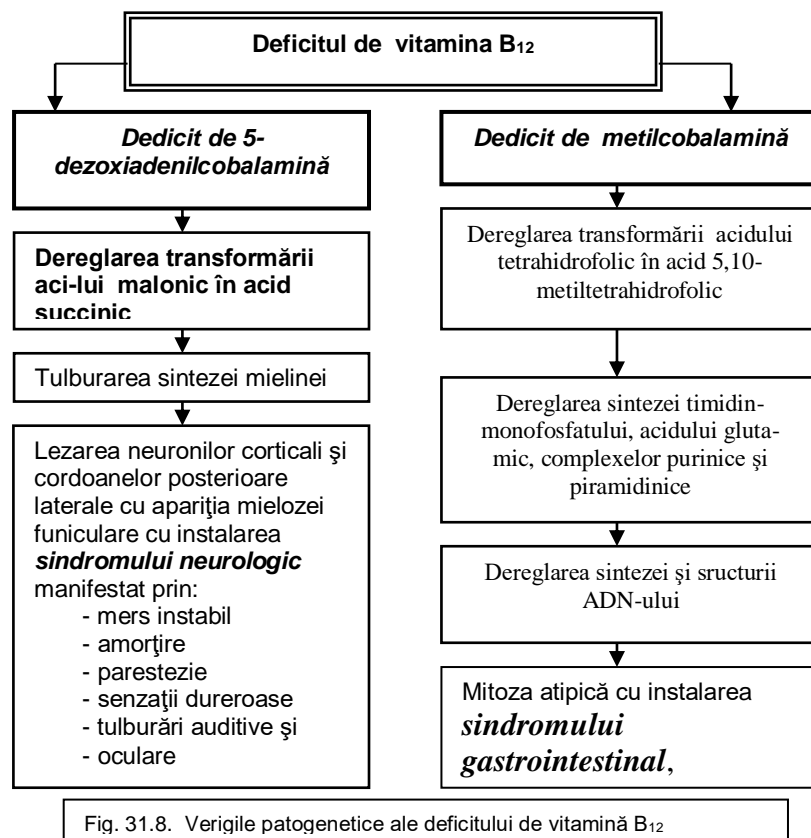


Fig. 31. 7. Etiologia, patogenia și manifestările hematologice în anemia

Etiologia. Cauzele comune pentru anemia prin carența vitaminei B₁₂ și acidului folic sunt :

- carența vitaminei B₁₂ și acidului folic în alimente;
- carența „factorului intrinsec” Castle – mucoproteid secretat de celulele parietale gastrice (de exemplu, în caz de lezare a mucoasei gastrice, rezecția stomacului, distrugere a mucoproteidei de către autoanticorpi etc.;
- malabsorbția vitaminei B₁₂ și acidului folic în intestinul subțire (de exemplu, în rezecția jejunului, în enterite, diverticuloză, alcoolism etc.);
- consumul excesiv al vitaminei B₁₂ și acidului folic (de exemplu, în sarcină, difiloboroză etc);
- depozitarea insuficientă a vitaminei B₁₂, de exemplu, în afecțiunile difuze ale ficatului - hepatită, ciroză etc.

Deși a fost demonstrat cu certitudine rolul vitaminei B₁₂ ca factor antianemic, totuși nu poate fi negat și rolul factorului intrinsec. Astfel, la o serie de bolnavi sau putut pune în evidență, atât în ser cât și în suc gastric, anticorpi antifactor-intrinsec și anticorpi anticelule parietale gastrice. În baza acestor probe, anemia pernicioasă sau boala Addison Biermer poate fi considerată și ca o boală autoimună. Sunt cunoscute anemii megaloblastice și în cazul unei tulburări ale proteinosintezei cu modificarea calitativă și cantitativă a proteinelor plasmatică care transportă vitamina B₁₂. Pot să apară uneori anemii macrocitare sau chiar megaloblastice în hepatopatiile cronice, mai ales în ciroza hepatică, fiind determinate de diminuarea rezervelor hepatice în vitamina B₁₂.



P a t o g e n i a. E știut faptul că structura normală a acizilor nucleici este responsabilă de proliferarea și maturizarea celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal precum și de eritrocitopoieza normoblastică.

Carența în vitamina B₁₂ și acid folic conduce la dereglări în structura acizilor nucleici cu apariția următoarelor procese patologice: a) *sindromul anemic*, b) *sindromul gastrointestinal*, c) *sindromul neurologic* (fig.31.8)

Sindromul anemic este determinat, pe de o parte, de tulburarea eritrocitopoiezei normoblastice, fiind înlocuită cu cea megaloblastică, ca urmare a carenței de vitamina B₁₂ și acid folic, pe de altă parte de mecanismul autoimun cu formarea de autoanticorpi antifactor intrinsec și anticorpi anticelule parietale gastrice ceea ce conduce la distrugerea hematiilor mature.

Medulograma prezintă modificări caracteristice. Măduva osoasă este hiperplazică, de tip megaloblastic. Înlocuirea eritrocitopoiezei normoblastice cu cea megaloblastică (embrionară) se caracterizează prin modificarea maturizării hematiilor cu raportul nucleocitoplasmatic în favoarea citoplasmei și apariția megaloblastozei.

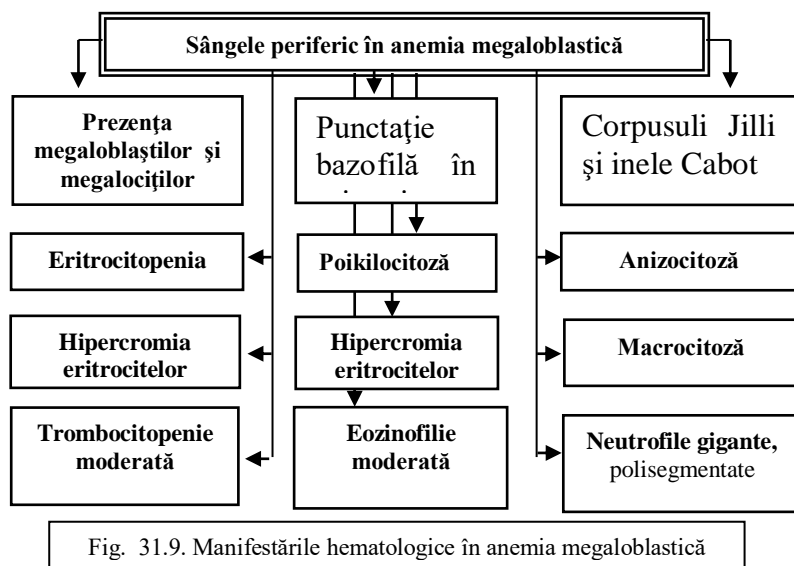
De menționat că megaloblaștii și megalocitele în anemia deficitară B₁₂, numai după forma lor sunt asemănătoare cu cele ale embrionului, dar din punct de vedere funcțional sunt de calitate inferioară cu un ritm mitotic întârziat și cu o distrugere pronunțată a megaloblaștilor în măduva osoasă (are loc instalarea eritrocitopoiezei inefective). În medulogramă sunt prezenți megaloblaștii bazofili, policromatofili și mai ales celor oxifili. Într-un număr redus sunt și eritroblaști cu maturație nucleară normală din care rezultă hematii normale.

Examenul sângelui periferic denotă o anemie foarte pronunțată de tip megaloblastic cu un număr de hematii sub 1.000.000/mm³.

În sângele periferic se constată multe celule ale regenerării patologice - *megalocite* care sunt intens colorate (*hipercrome*), cu dimensiuni mari (*macrocite*).

Indicele cromatic e mai mare de 1 (1,4-1,8), determinat de prezența în sânge a megaloblaștilor și megalocitelor - celulelor cu volum mare, de formă eleptică, lipsite de zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obișnuite, hiperchromia fiind doar aparentă.

În frotiul sanguin sunt prezente multe eritrocite cu *punctație bazofilă*, cu *corpusculi Jolly*, *inele Cabot*, poichilocitoza și anizocitoza (fig.31.9).



Are loc o diminuare a celulelor tinere ale seriei eritrocitare - reticulocitelor și policromatofilelor. Rezistența osmotică a hematiilor este scăzută, durata lor de viață nu depășește 40—50 zile.

Numarul total de leucocite este moderat diminuat ($3000 - 4000 \text{ mm}^3$). În frotiul sanguin se atestă neutrofile gigante și polisegmentate, o moderată eozinofilie și o limfocitoză relativă.

Trombocitele ating limita valorilor inferioare ($100.000 - 120.000 \text{ mm}^3$) a numarului lor normal fără să prezinte anomalii funcționale semnificative.

De menționat că examenul sângelui periferic poate să argumenteze doar cu aproximație apariția modificărilor mai sus enumerate, deaceia este obligatorie efectuarea puncției sternale.

Sindromul gastrointestinal. Vitamina B_{12} împreună cu acidul folic intervine în sinteza acidului metilmalonic - un precursor al bazelor purinice și pirimidinice, a timinei și timidinei - constituienți necesari ai structurii ARN-ului și AND-ului.

Carența acestor constituienți în structura acizilor nucleici conduc la apariția mitozei atipice în celulele cu ritm rapid de multiplicare cum sunt: hematiile, celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, limbii și glandelor salivare etc., determinând astfel apariția *sindromului gastrointestinal*.

Acest sindrom se manifestă prin focare inflamator-atrofice ale mucoasei linguale cu depapilarea acesteia, realizând așa-numita "glosita Hunter". Se produc atrofii ale mucoasei gastrice, esofagului, cavității bucale, intestinului subțire, asociate cu dereglări secretorii,

tulburări ale absorbției intestinale, ceea ce contribuie, în sfârșit, la agravarea deficitului vitaminic (apare cerc vicios).

Sindromul neurologic. O altă formă metabolică activă a vitaminei B_{12} , denumită 5-dezoxiadenozilcobalamină, reglează sinteza acizilor grași, catalizând sinteza acidului succinic din acidul metilmalonic

Deficitul de 5-dezoxiadenozilcobalamină conduce la mărirea concentrației de acid metilmalonic care, pe de o parte, tulbură sinteza mielinei, iar pe de altă parte posedă acțiune lezantă directă asupra axonului.

Se declanșează procesul demielinizant al nervilor periferici, se produce lezarea neuronilor corticali și celor spinali mai cu seamă a cordoanelor posterioare și laterale ale măduvei spinării cu declanșarea *sindromului neurologic*, manifestat prin modificări ale sensibilității, ataxii și semne ale mielozei funiculare.

Mieloza funiculară se caracterizează la rândul său prin halucinații, mers instabil, parestezii, amorțeli, senzații dureroase, tulburări auditive, oculare și motorii.

Anemia prin carența de acid folic

Carența de acid folic apare, de regulă, în asociație cu carența de vitamina B și vitamina C.

Metabolismul acidului folic. Acidul folic este constituit din trei compusi organici: pterină, acid paraaminbenzoic și acid glutamic. Funcțiile metabolice nu sunt realizate de acidul folic dar de derivații săi. Astfel, îndeosebi la nivelul ficatului, acidul folic se transformă în acid dihidrofolic, apoi în acid tetrahidrofolic și, în sfârșit, în acid tetrahidrofolihidroximetilat - donator de grupări metilice.

La toate aceste transformări participă vitamina B_{12} și vitamina C.

Derivații activi ai acidului folic, prin furnizarea de grupări metil, au un rol deosebit în sinteza pirimidinelor mai cu seamă în transformarea uracilului în timina și apoi în transformarea timinei în timidină.

Acidul folic intervine, prin derivații săi activi, în metabolismul acizilor nucleici, contribuind la efectuarea normală a mitozelor, în sinteza complexelor pirimidinice, iar împreună cu vitamina B_{12} - în sinteza timidinfosfatului și uridinfosfatului precum și în sinteza complexelor purinice, histidinei, acidului glutamic și a altor compusi organici vitali.

Spre deosebire de vitamina B_{12} , intervenția acidului folic în metabolismul fosfolipidelor este mult mai redusă.

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

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

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

Cea mai ușor absorbită este forma liberă a acidului folic, eliberată din compușii organici alimentari în urma acțiunii enzimatice a conjugazelor, produse de enterocite.

Etiologia. Cauzele anemiei prin carența de acid folic

sunt tulburările de absorbție, apărute în enteropatiile cronice cu sindrom de *malabsorbție*, stenozele jejunale sau ileale, infestare cu lambliei etc.

La instalarea carenței acidului folic în organism poate să contribuie și necesitățile crescute în acid folic pentru metabolismul celular, cantitatea redusă a rezervelor din ficat, precum și suprimarea procesului de sinteză a acidului folic.

Chiar dacă enterocitele își mențin funcțiile de absorbție, carența în acid folic poate să apară în rezultatul consumului competitiv de către flora microbiană patologică.

Se poate constata carența de acid folic și în sarcină, mai cu seamă în cazul în care consumul exagerat al acestuia este asociat cu diminuarea rezervelor hepatice. Alături de dereglarea funcției de absorbție a enterocitelor, în anemia prin carența de acid folic mai intervine și deficitul enzimatic cu scăderea conjugazelor, ce eliberează acidul folic din compușii organici alimentari precum și în cazul unei tulburări a transformării acidului folic în derivații activi (acid folinic, acid tetrahidrofolinic).

Modificările morfologice consecutive tulburării metabolismului acidului folic sunt, în general, asemănătoare cu cele apărute în anemia prin carența vitaminei B₁₂ cu unele variante, determinate de factorii etiologici și de cei patogenetici.

De exemplu, în carența de acid folic lipsește gastropatia atrofică și fenomenele neurologice. În schimb, leziunile glosfaringiene și esofagiene sunt mult mai exprimate.

Modificările în sângele periferic, apărute în anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic, sunt asemănătoare sau chiar identice cu cele din anemia pernicioasă; se constată macrociteză, anemie hipercromă, anizociteză, micșorarea numărului de reticulocite, trombocitopenie și leucocitopenie. În măduva osoasă - megaloblastoză.

Ca aspecte mai specifice, uneori pe frotiul sanguin se observă eritroblaști oxifili - situație neobișnuită în anemiile megaloblastice prin deficit de vitamina B₁₂.

Prin urmare, carența de acid folic trebuie suspiciată în toate anemiile severe întâlnite la bolnavi cu sindrom de malabsorbție sau în hepatopatii cronice, la gravide etc., mai ales în cazul în care se constată sindromul gastrointestinal, modificări glosfaringiene și esofagiene exprimate.

E. Dereglări ale maturății hematiilor datorate carenței de elemente necesare procesului de biosinteză a hemooglobinei

Anemiile prin carența de fier sunt determinate de carența în fier - element absolut necesar procesului de biosinteză a hemoglobinei și eritrocitopoiezei.

Metabolismul fierului a fost detaliat studiat cu ajutorul fierului marcat (Fe⁵⁹). Studiarea pistei parcurse în organism de fierul radioactiv a dat posibilitate de a preciza mecanismul absorbției, transportului plasmatic, depozitării, utilizării și eliminării fierului în condiții normale și patologice (fig. 31.10, 31.11, 31.12).

În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 4 – 4,5g. Dintre acestea 69% revine fierului bivalent din hemoglobină, 28% - fierului depozitat, iar 3% intră în compoziția mioglobinei și enzimelor heminice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

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

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

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

Absorbția fierului începe în duoden și în partea proximală a jejunului. În enterocit, fierul bivalent (Fe²⁺) stimulează sinteza unei proteine - *apoferritina*, care se combină labil cu fierul și se transformă în *feritină*.

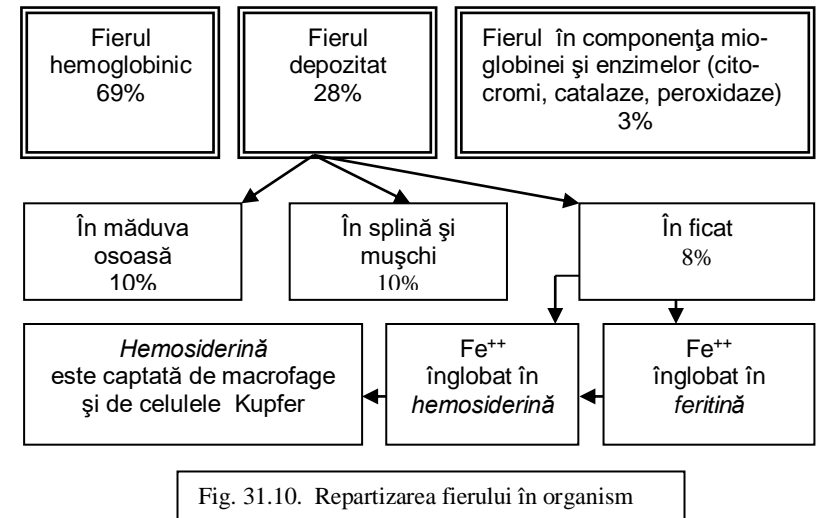
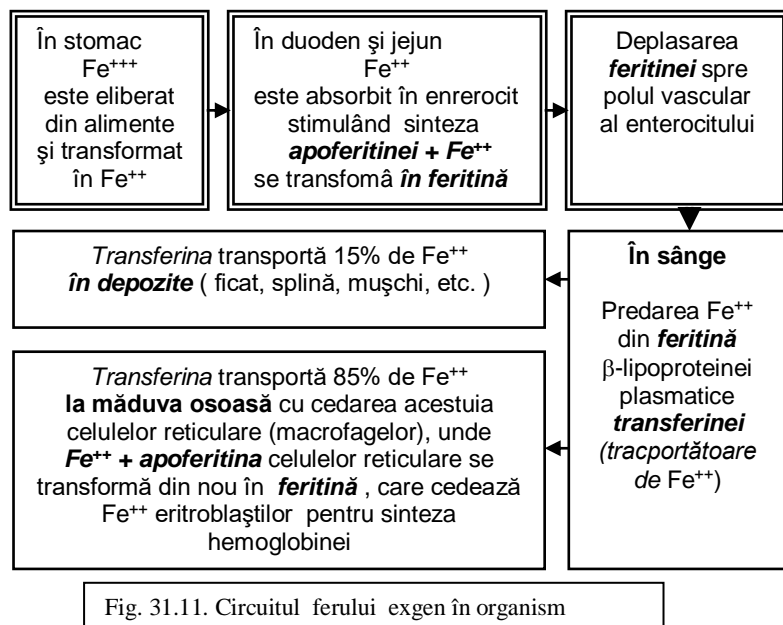


Fig. 31.10. Repartizarea fierului în organism

Moleculele de feritină se deplasează spre polul vascular al celulei epiteliale, unde predau fierul unei *betalipoproteine plasmatiche* transportoare, numita *transferină*. Aceasta este sintetizată în ficat, are masa moleculară 90.000 și nu trece filtrul renal.

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

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



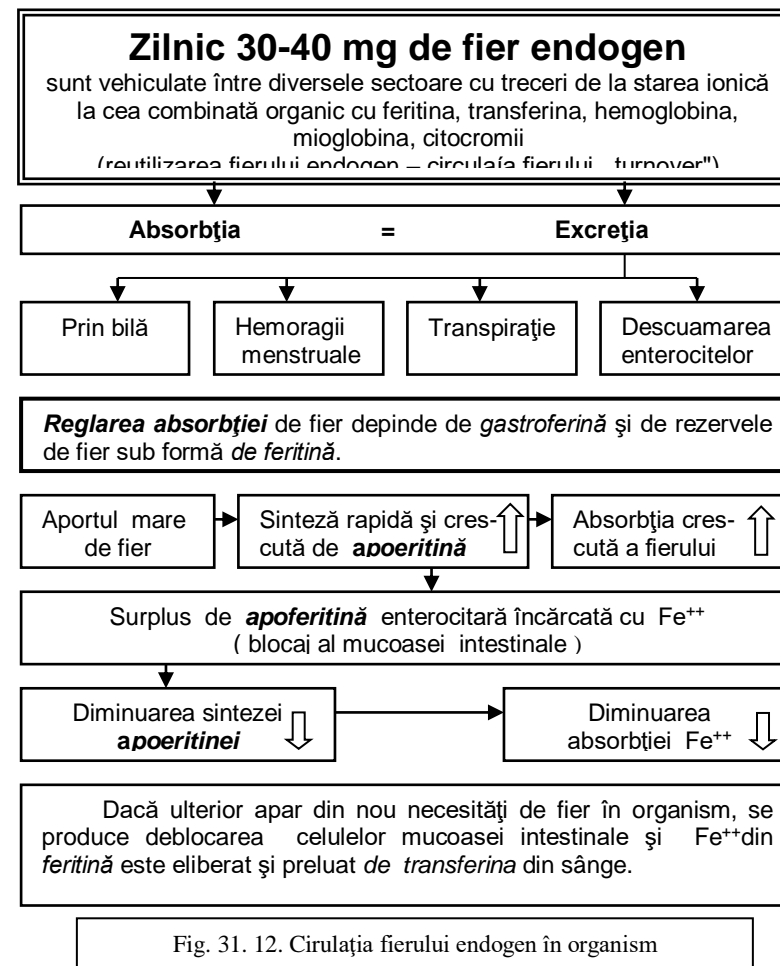
În organism există două circulații ale fierului, una pornită de la absorbția enterală a fierului exogen, iar alta e (*circulația fierului „turnover”*) exclusiv internă, destinată reutilizării fierului endogen (schema la p.). Această circulație este deosebit de intensă. Zilnic sunt vehiculate peste 30—40 mg între diversele sectoare, cu treceri de la starea ionică la cea combinată organic cu feritina, transferina, hemoglobina, mioglobina, citocromii. Circuitul fierului este aproape închis, excreția fiind echivalentă cu absorbția.

Excreția de fier se produce prin bilă, prin descumarea enterocitelor, celulelor pielii, prin transpirație, iar la femei și prin hemoragii menstruale.

Reglarea absorbției de fier depinde de gastroferină, de gradul activității eritropoietice și mai ales de rezervele de fier sub formă de feritină.

Aportul mai mare de fier conduce la o sinteză rapidă și crescută de apoferritină, absorbându-se mai mult fier. În cazul în care necesitățile de fier ale organismului sunt satisfăcute, toată apoferritina din celulele mucoasei intestinale este încărcată cu fier.

Așadar, în cazul în care există o cantitate crescută de feritină intracelulară, nu mai are loc sinteza de apoferritină și absorbția de fier încetează. Se produce un „blocaj al mucoasei” intestinale. Dacă ulterior apar din nou necesități de fier în organism, se produce deblocarea celulelor mucoasei intestinale și fierul din feritină este eliberat și preluat de transferina din sânge.



Etiologia. Cauzele ce pot provoca anemiile feriprivate pot fi foarte variate (

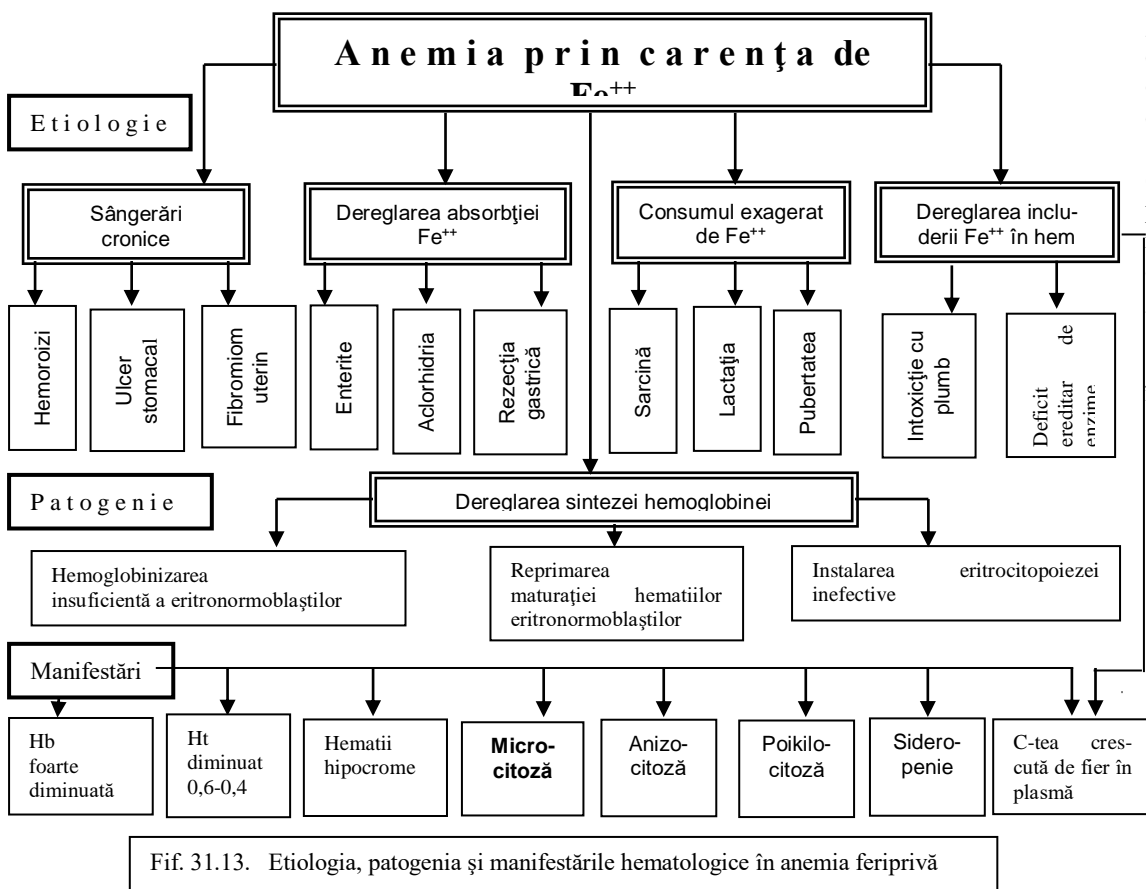
1. Aportul scăzut, de exemplu alimentația săracă în fier.
2. Pierderi de fier, de exemplu în sângerări cronice repetate, ulcer, cancer gastric, hemoroizi etc.).
3. Absorbția dereglată a fierului bivalent în tractul gastrointestinal. Tulburarea acestui proces se atestă în gastrite cronice, enterocolite cronice, rezecții de stomac și duoden etc.
4. Necesitatea crescută a organismului în fier cu consum exagerat al acestuia, de exemplu la prematuri, sugari, la adolescenți, în sarcină, în perioada de alăptare.

5. Diminuarea sintezei transferazei (în hepatite cronice) cu depunerea fierului în țesuturi, ceea ce conduce la un transport insuficient al acestuia la măduva osoasă.

6. Tulburarea depozitării fierului (în hepatite, ciroza ficatului).

7. Tulburarea utilizării fierului din rezerve (în boli inflamatorii cronice sau infecții cronice, în cazul în care fierul este captat de către celulele sistemului macrofagal).

8. Incorporarea defectuoasă a fierului în molecula de hemoglobină, aparută ca rezultat al insuficienței hemsintetazei, ceea ce tulbură cuplarea fierului cu protoporfirina în sinteza hemului. Anemiile apărute în asemenea condiții sunt denumite *sideroacrestice* și, de regulă, constatate în intoxicații cu plumb, oxid de carbon, cianuri, fluor, carențele de piridoxină și în alte situații în care are loc inhibiția activității hemsintetazei.



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

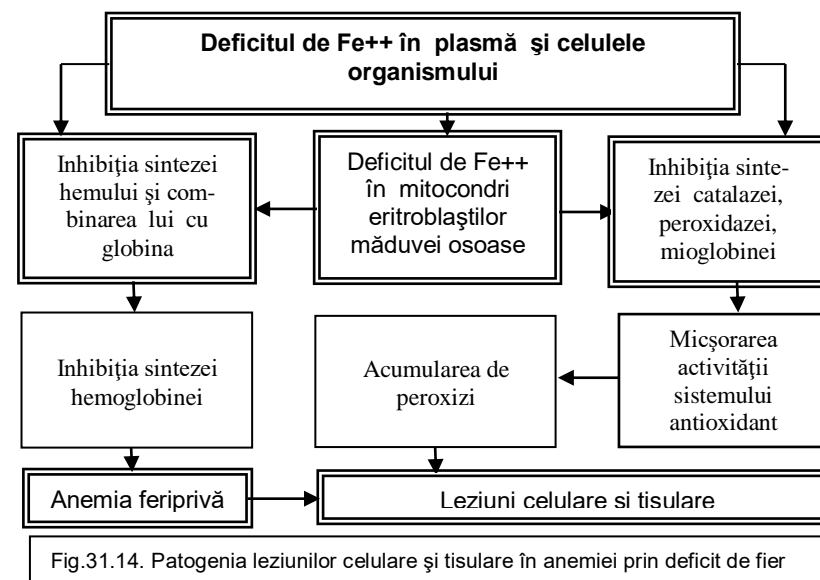
Insuficiența acestor enzime, mai cu seamă, în eritrocite conduce la apariția hipoxiei hemice și tisulare cu declanșarea proceselor atroifice și distrofice, exprimate prin atrofii ale celulelor epiteliale ale tractului digestiv, prin parestezii gustative, fisuri ale comisurii gurii, dureri și arsuri în gât.

Sinteza insuficientă de enzime antiperoxidante: catalazelor, peroxidazelor, glutatationperoxidazelor duce la micșorarea rezistenței hematiilor la acțiunea peroxidizilor cu declanșarea hemolizei și cu scurtarea duratei de viață a acestora. În anemia feriprivă se mai constată și alte simptome: paloare, păr friabil, unghiile devin plate, concave și se rup ușor, determinate de procesele atroifice și de cele distrofice (fig.31.14.).

În măduva roșie se constată o hiperplazie eritroblastică moderată cu predominanța eritroblaștilor bazofili și policromatofili. Se mărește numărul de eritrocite bazofile și policromatofile. Un semn caracteristic în măduva roșie pentru anemia feriprivă e micșorarea numărului de *sideroblaști* – eritrocariocite ce conțin în citoplasmă granule de fier, repartizate difuz. În normă 20-40% din sideroblaști conțin granule unitare, iar în anemiile feriprive aceste granule practic nu sunt depistate.

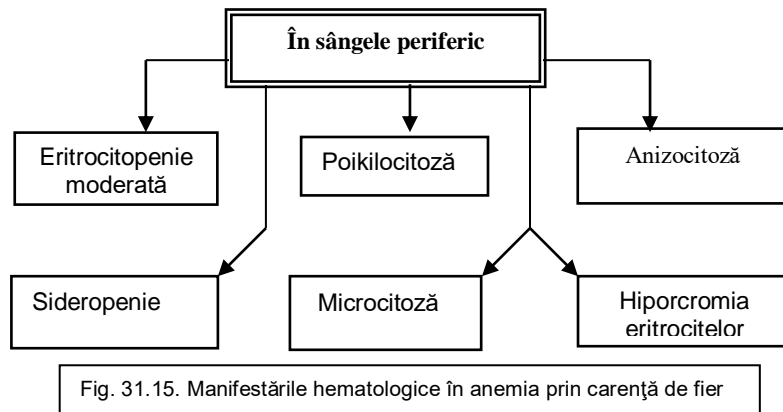
Seria granulocitară este uneori moderat deviată spre stânga.

Hemograma. Numarul total de eritrocite este totdeauna sub 4.000.000/mm³, mai frecvent în jur de 3.000.000/mm³.



Micșorarea numărului de eritrocite se poate explica, pe de o parte, prin micșorarea activității proliferative a măduvei osoase, iar pe de altă parte prin intensificarea eritropoiezei inefective.

De menționat că mecanismul patogenetic primordial în anemiile feriprive este tulburarea sintezei hemoglobinei. Cantitatea de hemoglobină scade mai pronunțat (sub 60g/l) în comparație cu numărul scăzut de eritrocite care au un aspect caracteristic - inelar („anulocite”), determinat de extinderea zonei centrale clare a acestora. Indicele cromatic subunitar (0,5- 0,7) indică *anemie hipocromă*, iar diametru redus al hematiilor (5 - 6 micrometri) – *anemie microcitară* (fig.31.15.).



Din cauza microcitozei hematocritul este scăzut, chiar dacă numărul de hematii este aproape de valorile normale.

Conținutul de reticulocite în anemiile feriprive poate fi în limitele valorilor normale (2‰), iar uneori mărit (în cazul în care bolnavii au fost supuși tratamentului specific cu preparate de fier). Mărirea numărului de reticulocite poate fi constatată și în sângerări. O astfel de mărire a numărului de reticulocite (reticulocitoză) e considerată ca o reacție compensatorie.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei

Durata de viață a hematiilor este de circa 120 de zile. În condiții normale, procesul de eritropoieză este perfect echilibrat cu procesul de hemoliză fiziologică.

Hemoliza fiziologică. Membrana eritocitară reprezintă principala structură celulară de care depinde integritatea eritrocitului. Ea este formată dintr-un dublu strat lipoproteic, dispune de o bogată compoziție biochimică și de un strict aranjament al componentelor moleculare. Aceste proprietăți biochimice și structurale îi asigură eritrocitului forma specifică de disc biconcav și capacitatea de a fi flexibil, rezistent la solicitările mecanice și suficient de elastic.

În cele 120 zile de supraviețuire, eritrocitele din circulație sunt supuse diverselor acțiuni fizice și chimice. În decursul celor 4 luni de existență, eritrocitele de circa 500 000 de ori traversează circulația sanguină și parcurg o distanță de circa 150—200 km din care aproape jumătate prin capilare cu un diametru mai mic decât diametrul propriu. Realizând aceste traversări, eritrocitul normal este supus unor deformări structurale reversibile ale integrității membranei sale.

Aceasta se întâmplă, de exemplu, în splină, unde eritrocitele traversează feneștrăuile înguste care separă cordoanele de sinusurile splenice. Mai mult ca atât, în splină hematiile circulă extrem de lent.

Eritrocitele bătrâne, traversând prin aceste feneștrău înguste, își pierd o parte din suprafața sa, sunt lipsite de capacitatea de a-și reînnoi forma, structura, factorii necesari proceselor metabolice intraeritocitare, devin fragile cu elasticitate și flexibilitate redusă. Astfel eritrocitele îmbătrânite își pierd valoarea funcțională, devin inutile și sunt reținute în splină și supuse unui stres metabolic insuportabil. Antigenitatea determină un răspuns autoimun cu formarea de autoanticorpi care învâlesc eritrocitele și influențează fixarea lor pe receptorii macrofagelor splenice cu fagocitarea hematiilor îmbătrânite de către macrofage, procesul fiind denumit *hemoliză fiziologică intracelulară (extravasculară)*.

De menționat că hemoliza fiziologică a eritrocitelor îmbătrânite este efectuată prin eritrofagocitoză și de către macrofagele circulante (monocite), precum și de către granulocite (neutrofile și eozinofile).

Macrofagele se găsesc pretutindeni în organism, astfel că eritrofagocitoza și catabolismul hemoglobinei au loc la orice nivel, dar mai cu seamă în zonele de stază sau circulație încetinită, în care macrofagele se găsesc în număr mai mare (de ex., în sinusoidale medulare, în cele splenice, hepatice etc.).

La nivelul splinei sunt reținute și distruse atât eritrocitele cu diverse defecte intracelulare: resturi nucleare (corpi Howell-Jolly), cu Hb denaturată intraeritocitar (corpi Heinz), granulații de fier (siderocite), cât și un număr variat de eritrocite cu defecte de formă (poikilocite, acantocite, sferocite, ovalocite, schizocite, etc.).

În condiții normale, rolul splinei este secundar în eliminarea eritrocitelor îmbătrânite, rolul ficatului fiind, mult mai amplu, întrucât debitul sanguin este de multe ori mai mare decât al splinei. Prin ficat traversează 55% din sângele debitat de inimă și numai 5% prin filtrul splenic. Totuși, trebuie de menționat faptul că în ficat sunt reținute numai eritrocitele foarte deformate.

În circulația sanguină circa 5-10% dintre eritrocite îmbătrânite cu deformări pronunțate mai cu seamă cele ce au rezistență globulară mică pot fi supuse procesului de distrugere în mod normal chiar la traversarea acestora prin capilare, sau la acțiunea forțelor hidrodinamice asupra acestor hematii fragile.

O altă legătură care trebuie să fie memorizată e faptul că în condiții fiziologice, pierderile de hematii îmbătrânite sunt înlocuite de o producție egală de reticulocite în măduva osoasă, menținându-se astfel numărul normal de hematii în circulația sanguină.

În condiții patologice locul de distrugere este în mare măsură influențat de gradul alterării hematiilor. De exemplu, în alterări membranare eritocitare ușoare și moderate distrugerea are loc în splină, la o alterare de un grad mai mare la procesul de distrucție participă alături de splină și ficatul, iar când agresiunea este foarte severă hemoliza este intravasculară difuză.

Hemoliza patologică

Spre deosebire de hemoliza fiziologică, care se răsfrânge numai asupra unui lot redus de eritrocite și se limitează numai la eritrocitele ce au atins limita lor de existență (~120 de zile), hemoliza patologică reprezintă o distrugere a unui număr supranormal de hematii pe unitate de timp și se răsfrânge fără deosebire asupra tuturor eritrocitelor existente în circulație și măduva osoasă, provocând distrugerea prematură și scurtarea duratei de viață a hematiilor. Răspunsul prompt al organismului la o asemenea distrugere de hematii poate fi compensată de o regenerare

medulară cu menținerea numărului normal de hematii procesul fiind denumit *hemoliză compensată*.

Dacă capacitatea măduvei osoase de a acoperi pierderile de eritrocite este depășită e vorba de o *hemoliză necompensată* denumită și *hemoliză patologică, hiperhemoliză*. Se instalează așa-numita *anemie hemolitică*.

Clasificarea anemiilor hemolitice

După etiologie deosebim:

- *anemii hemolitice endoeritrocitare*, cauzate de factori endoeritrocitari și
anemii hemolitice exoeritrocitare, provocate de factori exoeritrocitari (fig.31.16).

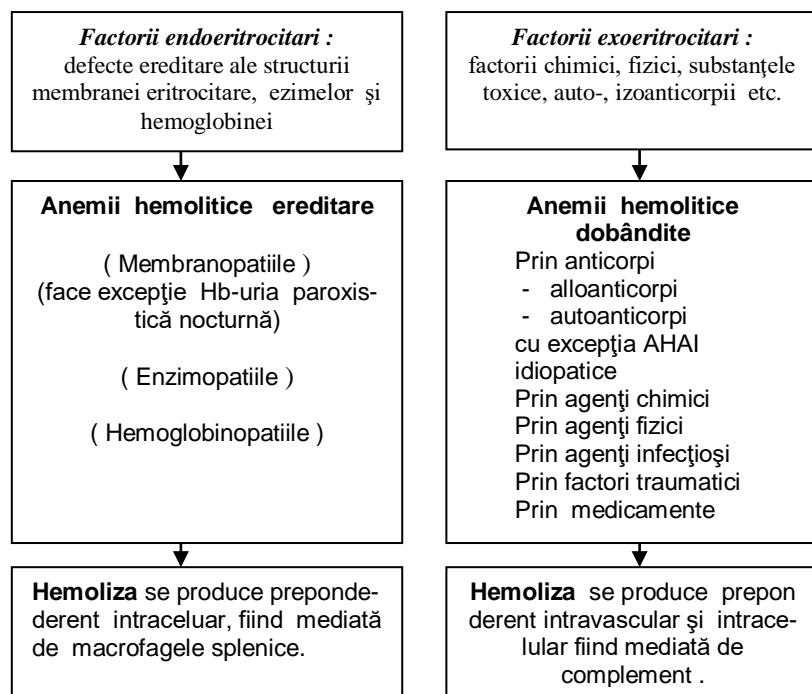


Fig. 31.16. Clasificarea etiopatogenetică a hiperhemolizei

Anemiile hemolitice endoeritrocitare sunt cele cu dereglarea eritrocitopoiezei, cu producerea unor eritrocite cu defecte structurale determinate de factorii endoeritrocitari și în

totalitate sunt *anemii hemolitice ereditare* (cu excepția hemoglobinuriei paroxistice nocturne, în care alterarea structurală a membranei se produce în cursul vieții).

Anemiile hemolitice exoeritrocitare sunt dobândite în cursul vieții și determinate de alterări ale mediului de viață a eritrocitelor (plasmei sau vaselor) și de acțiunea factorilor mediului ambient - agenți chimici fizici infecțioși, factori traumatici etc., fiind în totalitate *anemii hemolitice dobândite* cu excepția anemiei hemolitice autoimune idiopatice, care apare în circumstanțe etiopatogenetice evocatoare.

Anemiile hemolitice ereditare (endoeritrocitare)

De menționat că anemiile hemolitice ereditare (membranopatiile, hemoglobinopatiile și enzimopatiile), provocate de factori endoeritrocitari, au fost descrise și parțial explicate în subcapitolul "Tulburările maturației hematiilor". Am ținut cont de faptul că hiperhemoliza patologică intracelulară, cauzată de factorii endoeritrocitari și constatată în aceste maladii ereditare apare secundar ca rezultat al dereglării maturației eritrocitelor, primar fiind dereglată eritrocitopoieza. Prin urmare procesul de hiperhemoliză apare ca un sindrom secundar, ca un efect determinat de cauza primară – dereglarea maturației hematiilor.

Etiologia și patogenia. Orice anemie hemolitică, indiferent că este de cauză endoeritrocitară, cât și cele de cauză exoeritrocitară, totdeauna sunt însoțite de o alterare a membranei eritrocitare, iar ca consecință se modifică forma, plasticitatea, flexibilitatea hematiilor cu instalarea hiperhemolizei. Hemoliza provocată de factori endoeritrocitari se produce preponderent intracelular, fiind implicate mai multe mecanisme etiopatogenetice (fig.31.17).

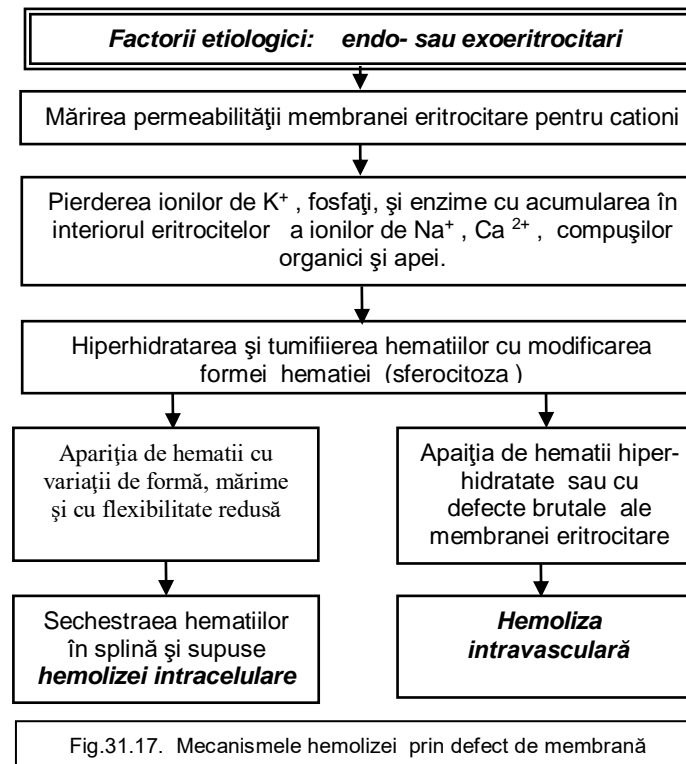


Fig.31.17. Mecanismele hemolizei prin defect de membrană

A. Defectele asociate cu membrana eritocitară care la rândul lor includ:

a) atașarea unor proteine serice la membrana eritocitară, de ex., molecule de anticorpi (IgG), molecule de complement (fracțiunea C_{3b}) sau ambele. Macrofagele „recunosc” și rețin eritrocitele pe care sunt fixate aceste proteine. Hemoliza intracelulară mediată de IgG. Anticorpii IgG se leagă pe antigenele eritrocitare prin segmentul Fab, iar extremitățile Fc ale moleculelor de IgG rămân libere și pot fi atașate pe receptorii fagocitelor respective (granulocitelor neutrofile și monocitelor din circulație și macrofagelor din unele țesuturi și organe).

De menționat că nu toate eritrocitele care aderă la macrofage sunt fagocitate. Aceasta se explică prin faptul că macrofagul poate îngloba un anumit număr de eritrocite, celelate fiind disprinse de pe macrofag. Unele dintre hematii, care rămân nemodificate, vor păstra o durată normală de viață. Altele pot fi supuse fagocitozei parțiale cu pierderea unei suprafețe limitate din membrană, ceea ce determină modificarea mărimii și formei hematiei. Ele devin microsferocite rigidizate, care vor fi reținute în splină și supuse din nou hemolizei intracelulare.

Hemoliza intracelulară mediată de C_{3b}

IgM sunt anticorpii capabili să fixeze complementul pe eritrocite. Structura lor de stea cu 5 brațe permite, fixarea moleculelor de C_{1q}.

Anticorpii (IgM) posedă capacitatea maximă de cuplare cu antigenele specifice la temperatură scăzută, fiind numiți „anticorpi la rece”. IgM, fixate pe eritrocite, captează încontinuu moleculele de C_{1q} din plasmă. Ajunse în acest mod pe eritrocite moleculele de C_{1q} se activează și inițiază cascada reacțiilor căii clasice de activare a complementului. Principala etapă pentru hemoliză este atașarea componentului C₃ pe eritrocit. Acesta din urmă, este scindat de „convertaza C4b2a” în fragmentele C_{3a} (care trec în plasmă) și în fragmentele C_{3b} (care rămân pe eritrocit).

Formarea compusului C_{3b} joacă rolul primordial în soarta eritrocitului, întrucât el se poate complexa cu convertaza căii clasice pentru a forma un compus enzimatic trimolecular - C4b2a3b, care activează componentul C₅, deschizând astfel calea formării unității finale de citoliză („complexul de atac al membranei” - C₅₆₇₈₉). Vezi și *Sistemul complimentului* Vol.1. p.180.

Încorporarea eritrocitelor în macrofage și procesele intracelulare ce urmează după această încorporare determină mai întâi de toate alterarea membranei eritrocitare, urmată de precipitarea intracelulară a hemoglobinei, de catabolizarea eritrocitelor fagocitate și a hemoglobinei cu descompunerea hemului și globinei etc., care, în ansamblu, explică apariția unor simptome clinice și biochimice caracteristice hemolizei intracelulare:

mărirea în volum a splinei (*splenomegalia*),
creșterea cantității de bilirubină indirectă în sânge (*hiperbilirubiemia indirectă*),
creșterea cantității de stercobilină eliminată cu materiile fecale,
creșterea cantității de urobilinoizi eliminați cu urina etc.

b) alterări de formă și de plasticitate ale hematiilor care pot să apară la traversarea acestora prin vase sanguine cu diametru mult mai mic decât propriul diametru, ceea ce le

supun unor modificări de formă cu sechestrarea hematiilor în splină și distrugerea lor prin hemoliza intracelulară.

c) modificări ale permeabilității membranei pentru cationi care pot să apară la scăderea proceselor generatoare de energie, de exemplu la diminuarea ATP-lui, ceea ce va conduce la o diminuare a expulzării active a ionilor de Na⁺ din eritrocit cu acumularea pasivă a ionilor de Na⁺ și apei în interiorul eritrocitului. Aceasta va contribui la modificarea formei eritrocitului cu tendința celulei de lua forma sferică și scăderea plasticității hematiilor, favorizând sechestrarea și distrugerea lor intracelulară. În cazul în care modificările permeabilității membranei sunt mai severe, are loc mărirea volumului eritrocitelor, scăderea rezistenței membranei eritrocitare umflarea și distrugerea hematiilor în interiorul vaselor (hiperhemoliza intravasculară).

d) modificări ale proprietăților chimice ale membranei eritrocitare la fel pot determina scăderea rezistenței membranei eritrocitare. De exemplu, blocarea sau oxidarea grupărilor sulfhidrilice din membrana eritocitară dereglează transportul și metabolismul glucozei, precum și permeabilitatea membranei pentru cationi. Mai mult ca atât, substanțele care reacționează cu grupările sulfhidrilice din membrana eritocitară au proprietatea de a reacționa și cu grupările -SH ale globinei. Oxidarea grupărilor -SH duce la apariția corpusculilor Heinz prin precipitarea hemoglobinei, favorizând sechestrarea acestor hematii fragile în splină și distrugerea lor intracelulară. Vezi și „Deregări ale maturății hematiilor”. „Membranopatiile”.

B. Anomalii ale enzimelor eritrocitare.

De exemplu, insuficiența enzimatică a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, glutationreductazei, glutationsintetazei etc.(responsabile de realizarea proceselor energetice în eritrocite) duce la alterarea hematiilor și la scurtarea duratei lor de viață. Vezi și subcapitolul „Deregări ale maturății hematiilor” „Enzimopatiile”.

C. Anomaliile hemoglobinei pot determina scăderea elasticității și rezistenței globulare prin:

a) prezența hemoglobinei S, care mărește vâscozitatea conținutului hematic, modifică forma, elasticitatea și flexibilitatea hematiilor, ceea ce conduce la sechestrarea și liza intracelulară a hematiilor.

b) prezența corpusculilor Heinz, care reduc de asemenea plasticitatea hematiei cu reținerea ei în splină și distrugerea intracelulară. Vezi și subcapitolul „Deregări ale maturății hematiilor” „Hemoglobinopatiile”.

Anemiile hemolitice dobândite

Anemiile hemolitice dobândite sunt anemiile declanșate în cursul vieții de factori care pot produce hemoliza intravasculară și se găsesc în afara eritrocitelor.

Etiologia și patogenia. Factorii cauzali pot fi de diferită origine: fizici, mecanici, chimici infecțioși etc (fig. 31.18.).

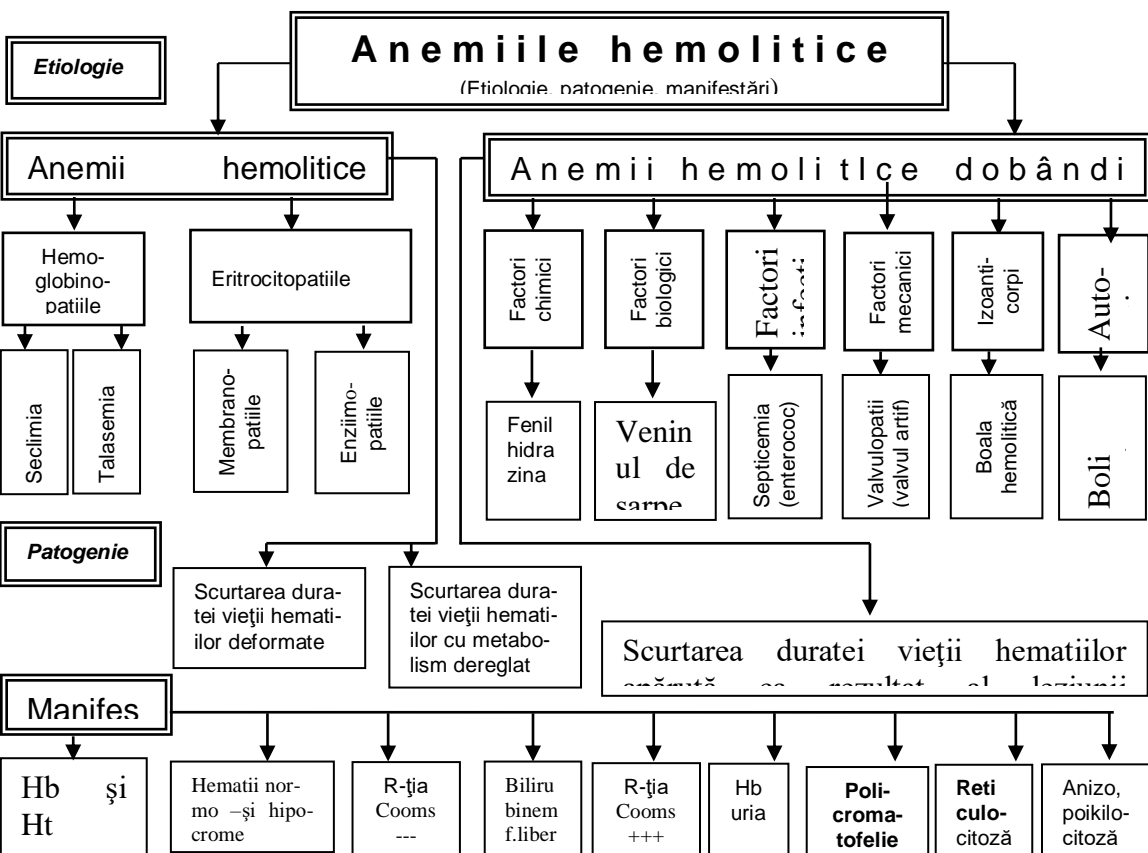


Fig. 31.18. Etiologia, patogenia și manifestările hemtologice în anemiile hemolitice

a) **Factorii mecanici.** Semnalul prezenței unei nemonize, provocate de factori mecanici, este apariția eritrocitelor fragmentate (schizocite, selenocite, hematii triunghiulare, în forma de „coaja de ou” etc.), care și-au pierdut fie o parte din suprafața membranei, fie o porțiune de citoplasmă. Uneori hematiile pot fi supuse la traume în interiorul vaselor, de exemplu, în *hemoglobinuria de marș* distrugerea hematiilor apare în urma stazei și a comprimării violente a vaselor prin contracțiile musculare.

Prin efect mecanic se explică și sindromul hemolitic întâlnit în „*anemia hemolitică trombotică microangiopatică*”, „*purpura trombotică trombocitopenică*”, în care apar modificări ale endoteliului, care devine rugos. Hematiile din torrentul circulator sunt lezate mecanic, cu apariția de hematii fragmentate. La fel poate fi explicată și liza hematiilor ce apare după *intervențiile chirurgicale pe vase* (implantări de proteze vasculare, comisurotomii etc.). În aceste

circumstanțe, fenomenele de turbulență ale coloanei de sânge, determinate de vârtejurile torrentului sanguin, în mod mecanic pot contribui la fragmentarea hematiilor. Dacă fragmentarea este severă, distrugerea hematiilor se produce intravascular. În cazul în care are loc micșorarea suprafeței eritrocitare, dar este menținut volumul hematiei, are drept consecință o creștere a sfericității celulei. Acest fenomen repetat, conduce la sechestrare splenică a hematiilor cu instalarea hemolizei intracelulare;

b) **Factorii chimici și medicamentoși** pot acționa asupra eritrocitelor prin mai multe mecanisme.

Unele substanțe *chimice toxice* au acțiune directă asupra constituenților membranei eritrocitare, hemoliza fiind direct proporțională cu doza și durata expunerii toxicelor respective. De exemplu, *cloroformul*, *benzenul*, *toluenul* posedă acțiune lezantă asupra grupărilor polare ale lanțurilor lipidice; tetra-decil-sulfatul (detergenet) se fixează pe cefaline; veninul de șarpe (cobra) transformă lecitina în lizolecitină; fenilhidrazina, precum și derivații aniliniici pot produce hemolize prin oxidarea hemoglobinei în methemoglobină.

Un alt grup de substanțe chimice toxice suprasolicite mecanisme enzimatică celulară.

De exemplu, *drogurile oxidante* conduc la epuizarea mecanismelor de menținere a hemoglobinei în starea redusă ceea ce determină formarea methemoglobinei și corpurilor Heinz.

Cuprul anorganic, acumulat în eritrocite provoacă inactivarea unor enzime ale căilor glicolitice, oxidarea hemoglobinei și alterarea membranei eritrocitare.

Plumbul afectează sinteza hemoglobinei la toate trei niveluri ale acesteia: inhibă sinteza hemului, cuplarea fierului cu protoporfirina și sinteza globinei.

c) **Factorii infecțioși** în producerea hemolizei pot fi luați în considerare mai ales în malarie.

Hemoliza din malarie este mixtă: intravasculară și intracelulară. Liza intravasculară este produsă de către paraziți care sparg eritrocitul după desăvârșirea ciclului intraeritrocitar. Hemoliza intracelulară are loc în splină, unde sunt reținute eritrocitele înglobate cu paraziți. O parte din aceste eritrocite sunt fagocitate. Asupra altora influențează un mecanism „de extragere” a paraziților din aceste hematii, dar care rămân cu defecte ale membranei (eritrocitele devin rigide, se sfericizează și pierd plasticitatea). La reîntoarcerea lor în splină, aceste hematii sunt reținute și supuse hemolizei intracelulare.

Factorii infecțioși care pot produce hemoliza prin acțiune directă asupra eritrocitelor sunt *stafilococii*, *leishmaniile*, *clostridium welchii* etc. Germenii eliberează o toxină (lecitina C), care, cuplându-se cu lipidele din membrană, formează lizolecitine cu acțiune hemolitică. Infecțiile virale provoacă hemoliza prin mecanisme imune.

Mecanismele hiperhemolizei intravasculare.

Hemoliza intravasculară (HIV) este mediată de sistemul complement care produce liza eritrocitelor direct în vasele sanguine. Una din condițiile principale în desfășurarea etapelor activării complementului este prezența în număr mare a fracțiunilor acestuia pe eritrocit. S-a stabilit că sunt necesare aproximativ 60 000 de molecule de C_3 și 25 000 de molecule de C_5 pentru a se forma 25 000 de molecule de C_5-C_9 .

Activarea complementului este mediată de IgM sau (mai rar) de IgG. Atașarea moleculelor de anticorpi pe eritrocite determină formarea complexelor de atac ale membranei eritrocitare cu destabilizarea stratului bilipidic al membranei, formarea de multiple perforații în membrană. Prin aceste perforații ale membranei din interiorul eritrocitului iesă în afară ionii de K^+ și hemoglobină iar în eritrocit pătrund ionii de Na^+ și apa cu tumifierea și liza celulei.

Distrugerea intravasulară a eritrocitelor conduce la eliberarea în plasmă a hemoglobinei (*hemoglobinemia*) care disociază imediat în dimeri $\alpha\beta$.

Dimerii liberi străbat filtrul glomerular, fiind resorbiți de celulele epiteliale ale tubilor proximali ai nefronului. În aceste cellule epiteliale dimerii liberi vor fi degradați, dar numai în condițiile în care fierul posedă particularitatea de a rămâne depozitat în citoplasma acestor celule sub formă de hemociderină. Astfel, celulele epiteliale, încărcate cu hemosiderină, în rezultatul descumării lor în lumenul tubilor proximali, ajung în urina finală - în sedimentul urinar, hemosiderina fiind determinată în urină (*testul de hemosiderină urinară*).

Prin urmare, *hiperbilirubinemia indirectă* și *urobilinuria*

sunt markeri ai hemolizei intracelulare și celei intravasculare, în timp ce hemociderinuria este specifică numai hemolizei intravasculare.

Importanță diagnostică au și 3 proteine din plasmă care pot fixa dimerii de Hb:

haptoglobina, atașată specific pe globină,

hemopexina și *serumalbumina*, atașate pe hem.

Haptoglobina este prima proteină care leagă dimerii $\alpha\beta$. *Hemopexina* captează moleculele libere de methem și le transportă la ficat unde vor fi metabolizate. Methemii ne captați de hemopexină sunt preluați de *surumalbumină* cu care formează complexe met-hem-albumină.

Așadar, reducerea titrului *haptoglobinei* și *hemosiderinuria* reprezintă cei mai adevărați indicatori ai hemolizei intravasculare moderate cu apariția în sânge a hemoglobinei (*hemoglobinemiei*), în timp ce *hemoglobinuria* este semnalul unei hemolize intravasculare severe.

Anemii hemolitice prin mecanisme imune

Anemiile hemolitice imune sunt boli în care se constată anticorpi contra antigenelor, atașate pe membrana eritrocitelor proprii. Anemii hemolitice imune pot fi: izoimune și autoimune.

Anemia hemolitică izoimună apare ca rezultat al perfuzării eritrocitelor incompatibile, hemoliza acestora fiind determinată de către anticorpii recipientului contra antigenelor atașate pe eritrocitele donatorului.

Boala hemolitică a nou-născutului reprezintă anemie hemolitică înăscută, la baza căreia stă conflictul imunologic dintre făt și mamă apărut din cauza incompatibilității antigenelor eritrocitare ale fătului și ale mamei.

Etiologia. Factorii principali lezanți sunt anticorpii antieritrocitari. În eritrocitele omului sunt cunoscute mai mult de 100 de antigene (izoantigene) unite în mai multe grupe.

Deosebim 4 variante de anticorpi (Act) anti-Rh :

a) anticorpi compleți (aglutinanți) sunt IgM care aglutinează eritrocitele în ser fiziologic;

b) anticorpi incompleți (neaglutinanți) sunt IgG care glutinează eritrocitele în soluții macromoleculare (coloidale);

c) anticorpi incompleți evedențiați cu ajutorul testului Coombs după prepararea eritrocitelor cu tripsină;;

d) anticorpi incompleți evedențiați după prepararea eritrocitelor cu papaină.

Patogenia. În majoritatea cazurilor anticorpii anti-Rh pătrunși la făt sunt anticorpii incompleți, determinați cu ajutorul testului Coombs direct.

În cazul în care acțiunea anticorpilor antieritrocitari este de scurtă durată, distrugerea eritrocitelor este mediată de sistemul complement cu fragmentarea lor, fagocitarea fragmentelor și hemoliza lor intracelulară în splină.

Dacă acțiunea anticorpilor antieritrocitari este de lungă durată, anticorpii antieritrocitari incompleți, atașați pe suprafața eritrocitelor conduc la schimbări severe ale permeabilității membranei eritrocitare cu modificarea metabolismului în eritrocite. Are loc inhibiția sistemelor enzimatice eritrocitare – glucozo-6-fosfatdehidrogenazei și piruvatkinazei, micșorarea concentrației ATP-lui, micșorarea pH? Ph-lui? a mediului intraeritrocitar ca rezultat al acumulării de acid piruvic, acid lactic etc. Aceste modificări biochimice conduc la mărirea osmolarității intraeritrocitare, tumefierea și liza intravasulară a eritrocitelor. Se instalează așa-numita formă clinică edemațioasă a boli hemolitice a nou-născutului, caracterizată prin hiperhemoliză intravasulară, hemoglobinemie și hemosideroză în celulele epiteliale ale ficatului și rinichilor.

În patogenia formei adematoase a boli hemolitice rolul primordial aparține hipersensibilității celulare, determinată de interacțiunea limfocitelor T sensibilizate ale mamei cu alergenele eritrocitare ale fătului. (vezi și "*Reacții alergice tip IV*" Vol.1. p. 230).

În boala hemolitică a nou-născutului are loc o intensă hemoliză cu acumularea în sânge a unei mari cantități de bilirubină neconjugată (*fracția indirectă*).

Anemiile hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autoimune reprezintă o grupă de afecțiuni în care elementele figurate din sânge sau din măduva osoasă sunt distruse de către anticorpi sau de către limfocitele sensibilizate în urma interacțiunii acestora cu antigenele proprii neschimbate ale organismului.

În patogenia acestor anemii intervine ca element comun existența unui strat de imunoglobulină pe membrana eritrocitului, mai mult ca atât acest eritrocit poate fi ușor supus complementului activat de complexul imun, ceea ce duce la modificarea plasticității, la declanșarea sechestrării și hemolizei intracelulare.

Uneori, hematiile nu sunt antrenate în reacțiile anticorp-antigene străine, însă o moleculă din structura eritrocitului capătă proprietăți antigenice. Acest tip de reacție este numită *autoimună*, iar anticorpii *autoanticorpi*.

Anemiile hemolitice autoimune dobândite, în conformitate cu principiile imunoserologice pot fi:

a) *anemii autoimune dobândite cu aglutinine incomplete la cald*, b) *anemii autoimune dobândite cu hemolizine la cald și*

c) *anemii autoimune dobândite cu aglutinine complete la rece*.

a) Anemii autoimune dobândite cu aglutinine incomplete la cald. Aglutininele incomplete la cald reprezintă cea mai frecventă variantă de anticorpi capabili să producă dezvoltarea anemiilor hemolitice autoimune. Acești anticorpi sunt de clasă IgG, mai rar de clasă IgM și IgA. Pentru fixarea acestor anticorpi pe membrana eritrocitelor nu este obligatorie prezența fracțiilor C₃ și C₄ ale complementului.

Acțiunea directă a autoanticorpilor asupra structurii membranei eritrocitare conduce la apariția de perforări în membrană cu tulburări selective a pasajului ionilor de Na⁺ și K⁺, iar ca rezultat se schimbă forma hematiei, se modifică coraportul dintre volum și suprafață a acestora, ceea ce conduce la micșorarea elasticității, plasticității hematiilor, reținerea acestora în splină, declanșarea procesului de fagocitoză și hemoliza intracelulară.

b) Anemii autoimune dobândite cu hemolizine la cald.

Hemolizinele la cald reprezintă imunoglobuline (IgG) care reacționează cu antigenele la temperatura corpului (37°C).

Hemolizinele la cald produc atât hemoliza eritrocitelor donatorului cât și cele ale recipientului (bolnavului).

Reacția dintre autoantigenele eritrocitare și hemolizine rezultă cu distrugerea (hemoliza) intravasculară a hematiilor, cu *hemoglobinemie* și *hemoglobinurie*, cu *hiperbilirubinemie* (fracția liberă) și *hemosiderinurie*.

De menționat că anticorpii (Atc) de tip G sunt evidențiați cu ajutorul testului Coombs direct, care denotă prezența pe suprafața eritrocitelor a autoanticorpilor antieritrocitari.

Anticorpii aflați liber în ser se pot evidenția cu ajutorul testului Coombs indirect după fixarea anticorpilor pe eritrocitele străine. Acești anticorpi sunt activi la temperatura corpului, nu produc direct hemoliza, întrucât nu fixează complementul, fiind numiți și anticorpi incompleți sau blocați. Anemiile hemolitice din acest grup pot să însoțească diferite afecțiuni autoimune (de exemplu, colagenozele, periarteriita nodoasă, lupusul eritematos diseminat, etc.), diferite forme de cancer, infecții cronice (bronșiectazii, hepatite cronice) etc.

c) Anemii autoimune dobândite cu aglutinine complete la rece. În dependență de tipul, specificitatea și modul de acțiune a autoanticorpilor care provoacă aceste anemii deosebit de două entități: *boala cu aglutinine la rece* și *hemoglobinuria paroxistică a frigore*.

Boala cu aglutinine la rece este provocată de autoanticorpi de clasă IgM. Anticorpii activi la rece se comportă *in vitro* și *in vivo* ca aglutinine și acționează în limite termice situate sub temperatura corpului (32°C). Ei sunt anticorpi dotați cu proprietatea de a fixa și a activa comple-

mentul pe suprafața eritrocitului. Activarea se oprește la etapa C3b, care determină o hemoliză intacelulară prin atașarea și fagocitarea eritrocitelor la nivelul macrofagelor hepatice - celulele Kupffer.

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este provocată de auto-Atc bifazici "Donath-Landsteiner", reprezentând Atc de clasă IgG, care se atașează pe antigenele (Atg) eritrocitare la temperaturi scăzute împreună cu complementul. Acesta se activează pe suprafața eritrocitelor până la etapa finală cu formarea componentelor C₅-C₉, provocând *in vitro* și *in vivo* hemoliza intravasculară.

d) Sindromul hemolitic în hipersplenomegalie

Sindromul hemolitic este frecvent prezent la bolnavii cu hipersplenomegalie.

Hipersplenismul se caracterizează prin prezența *splenomegaliei* (mărirea în volum a splinei), însoțită, pe de o parte, de hiperplazie medulară, iar pe de altă parte de hemocitopenie periferică, selectivă sau globală.

Hipersplenismul reprezintă un *sindrom caracterizat patogenetic* prin hiper- și mai ales prin disfuncția splinei. De aceea el nu poate fi considerat ca o entitate nozologică anatomo-clinică.

Noțiunea de hipersplenism este înțeleasă diferit. De exemplu unii chirurghi consideră că hipersplenismul este sinonim cu *hipertensiunea portală*, argumenând aceasta prin aglomerarea elementelor figurate sanguine în vena portă. Alți cercetători echivalează hipersplenismul cu exagerarea funcției de sechestrare a splinei, excluzând din această noțiune hiperfuncția splenică indusă de tulburările eritropoiezei, cât și citopeniile cauzate de mecanisme imune. Din punct de vedere patogenetic, mai corect ar fi *concepția integrativă*, care cuprinde atât variantele manifestării clinice cât și disfuncțiile splenice.

Splina funcționează ca un filtru selectiv, care identifică eritrocitele cu defecte calitative ale maturației, eritrocite alterate în circulație sau îmbătrânite.

În stările patologice funcția de selectare a splinei poate fi perturbată, ceea ce conduce la pierderea capacității de a recunoaște eritrocitele alterate, sechestrând la nivelul splinei și pe cele normale.

Se știe că eritrocitele încărcate cu anticorpi incompleți nefixatori de complement sunt sechestrate în splină, iar anticorpii fixatori de complement și aglutininele reci, favorizează captarea hematiilor în ficat. Microsferocitele sunt reținute în splină, drepanocitele în ficat, iar hemoliza eritrocitelor cu defecte severe ale membranei se petrece intravascular.

Prin urmare, acțiunea splinei asupra eritrocitelor este realizată de funcțiile ei manifestate prin hiper- și dispsplenism. De exemplu hemoliza exagerată din anemiile hemolitice favorizează înmulțirea și hiperactivitatea elementelor reticulo-histiocitare care, la rândul lor, promovează selectarea și sechestrarea eritrocitelor. Alteori, tulburarea primară aparține mezenchimului splenic, care sintetizează imunoglobuline și anticorpi. Acești factori acționează asupra elementelor figurate din circulație, pregătind eritrocitele pentru distrucția prematură.

Astfel de sindroame hemolitice se întâlnesc în splenomegaliile din mieloleucoza cronică, hipertensiunea portală, sarcoidoza splenică etc.

IV. Anemii prin dereglări consecutive pierderilor de eritrocite

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

Cauzele care pot provoca hemoragia sunt diverse: a) lezarea integrității vaselor sanguine ca rezultat al traumelor, intervențiilor chirurgicale etc., b) mărirea permeabilității vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza vitaminei C, boala actinică, c) micșorarea coagulabilității sângelui etc.

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

După o hemoragie acută cu pierderi mari de sânge are loc scăderea bruscă a presiunii arteriale - *colapsul*, care la rândul său include un șir de procese patologice cu mult mai importate decât pierderea numărului de eritrocite (*anemia*). La început, la fiecare unitate volumetrică de sânge pierdut, nu se constată devieri pronunțate în sângele periferic, deoarece în rezultatul hipovolemiei și hipoxiei mixte, apărute în hemoragia acută, organismul răspunde cu un șir de reacții compensatorii.

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

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

Compensare hidrică. Micșorarea volumului sângelui circulant conduce la hidropenie, iar aceasta, la rândul său, determină hiperosmoza cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și stimularea secreției de ADH, urmată de efecte anti-diuretice compensatoare, în vederea restabilirii volemiei. Compensarea volemiei poate fi explicată în felul următor.

E știut faptul că hormonul anti-diuretic (ADH) face economie de H₂O, iar aldosteronul – de Na⁺ pentru organism prin mai multe mecanisme:

a) ADH intensifică reabsorbția H₂O din tubii distali și colectori prin mărirea permeabilității membranei apicale a celulelor tubulare. Mecanismul deplasării apei din lumenul tubilor distali în spațiul interstițial se datorește acțiunii ADH cu participarea adenilciclazei și a AMP-ciclic în stimularea sintezei unei proteine responsabile de formarea canalelor pentru apă (*aquaporinei-2*) în membrana apicală a celulelor tubulare.

b) ADH constrictă lumenul arteriolei aferene cu micșorarea filtrației glomerulare;

c) De menționat faptul că hipovolemia determină și scăderea fluxului arterial renal, urmat de ischemie care conduce la activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron, realizând la rândul său reabsorbția activă a ionilor de Na⁺ din urina primară cu instalarea hiperosmolarității plasmei ceea ce, la rândul ei, stimulează secreția de ADH. Astfel, lanțul patogenetic al compensării hidrice în hemoragia acută (la a 2–3 zi după hemoragie) se soldează cu restabilirea volumului sângelui circulant, instalându-se o normovolemie oligocitemică.

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

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

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

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

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

La a 4-5zi după sângerarea acută se constată eritrocitopenie, micșorarea nivelului de Hb, hematocritului, indicelui de culoare (mai jos de 0,85) și eritrocite hipocrome (hipocromia), ceea ce reflectă prevalarea procesului de proliferare a hematiilor față de cel al sintezei hemoglobinei.

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

Principiile patogenetice de corecție a anemiei posthemoragice acute constă în: a) oprirea sângerării, b) restabilirea volumului sângelui circulant, c) restabilirea masei eritrocitare.

Anemia posthemoragică cronică

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

Deficitul de fier duce nu numai la dereglarea sintezei hemoglobinei, dar și la dereglarea sintezei unor fermenți respiratori, iar ca consecință – la micșorarea formării de energie. În sângele periferic se constată eritrocite cu dimensiuni mici (*microcitoză*). Micșorarea cantității de hemoglobină în eritrocite determină apariția eritrocitelor hipochrome.

Prin urmare, veriga principală în patogenia anemiei posthemoragice constă în dereglarea sintezei hemoglobinei apărută ca rezultat al carenței fierului în organism (*Vezi și Anemia prin carența de fier*).

31.3. PROCESELE PATOLOGICE ȘI SCHIMBĂRILE REACTIVE ÎN SISTEMUL LEUCOCITAR

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea organismului. La adulți numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 6 000 – 8 000 leucocite/mm³, în sângele nou-născuților 12 000 - 20 000 leucocite/mm³, iar la sugari 9 000—12 000/mm³.

Generalități. Din punct de vedere morfofuncțional leucocitele prezintă o populație de celule foarte variată. După morfologia lor leucocitele pot fi divizate în două grupe:

a) leucocitele a caror citoplasmă conține granulații sunt denumite *granulocite*, iar acestea după aspectul nucleului – *leucocite nesegmentate* și *leucocite segmentate*;

b) leucocitele în citoplasmă cărora granulația lipsește sunt denumite *agranulocite*, iar după aspectul nucleului se mai numesc – *leucocite mononucleare*.

Granulocitele constituie 67,5%, iar agranulocitele - 32,5% din totalul leucocitelor. Leucocitele granulate, după particularitățile granulației, se clasifică în: leucocite *neutrofile* (60-62%), *eoziinofile* (2-4%) și *bazofile* (0,5-1%).

Leucocitele agranulate, la rândul lor, sunt reprezentate respectiv de limfocite (25-35%) și de monocite (5-7%). Reprezentarea procentuală a tuturor formelor de leucocite poartă denumirea de *formulă leucocitară*.

Granulocitopoieza reprezintă procesul de formare și maturizare a granulocitelor.

Etapete de diferențiere și proliferare a granulocitelor sunt următoarele: celula medulară „stem” ----> celula formătoare de colonii a granulocitelor și monocitelor (CFC-GM)----> celula formătoare de colonii a granulocitelor (CFC-G)----> mieloblastul.

Maturația granulocitelor: Acest proces începe de la *mieloblast*, traversând prin etapele: promielocit, mielocit, metamielocit, granulocit nesegmentat și granulocit matur cu nucleu segmentat și granulații în citoplasmă.

Reglarea granulocitopoiezei.

Granulocitopoieza este efectuată prin mai multe mecanisme:

- **mecanismele umorale locale** desfășurate prin intermediul:

a) *granulopoietinei tisulare* (cu acțiune similară eritropoietinei);

b) *sistemului de factori inhibitori și factori stimulatori*.

Factorii inhibitori blochează sinteza AND-lui și mitoză la nivelul mielocitelor, iar *factorii stimulatori* accelerează eliberarea în circulație a leucocitelor medulare stocate (metamielocitelor și granulocitelor nesegmentate);

c) *sistemului chalon-antichalon*. Chalonul blochează atât granulocitopoieza cât și dezvoltarea altor serii leucocitare, iar antichalonul stimulează specific sinteza AND-ului mielocitar;

- **mecanisme neuro-endocrine:** componenta mecanismului reglator nervos este reprezentată de centrul simpatic al granulocitopoiezei din hipotalamus. Gr. Benetato a demonstrat că stimularea acestor centri cu unde ultracurte conduce la creșterea numărului de leucocite circulante și în același timp stimulează fagocitoza.

Stimularea secreției de factor eliberator (CRF) hipotalamic determină secreția de corticotropină din hipofiza anterioară care stimulează creșterea secreției de glucocorticoizi. Glucocorticoizii, exercitând efecte inhibitorii la nivelul măduvei osoase, conduce la apariția eozinopeniei și limfopeniei. Totodată hipofiza, prin intermediul hormonilor somatotrop și prolactinei, stimulează granulocitopoieza.

Hormonii tiroideni și androgeni la fel stimulează granulocitopoieza.

Splina poate stimula granulocitopoieza (prin secreția factorului stimulator splenic), fiind totodată și locul de distrugere a tuturor elementelor figurate ale sângelui.

Limfocitopoieza proces de formare și maturizare al limfocitelor. Acest proces se desfășură în:

a) *măduva roșie a oaselor*, unde are loc diferențierea celulelor formătoare de colonii limfocitare (CFC-Li B+T) în limfocite pre-B și apoi în limfocite B;

b) *timus*, unde limfocitopoieza depinde doar de vitalitatea celulelor stem;

c) *ganglionii limfatici și splină*, unde limfocitopoieza este antigen determinată.

Celula medulară pluripotentă este orientată în două direcții: una reprezentată de celula formătoare de colonii mixte (CFC-GEMM) și alta de celula formătoare de colonii limfocitare (CFC-Li T+B).

Limfocitele din sângele periferic provin din maturația acestora fie în timus, fie în alte țesuturi limfatice. Se admit în mod convențional următoarele etape ale maturizării limfocitelor: a) etapa progenitorilor limfocitari, b) precursorilor leucocitari, c) limfocitelor mature, vergine sau de repaus, d) limfocitelor mature activate de antigen și e) etapa diferențierii terminale cu exprimare funcțională a limfocitelor.

Procesul de diferențiere și maturație a limfocitelor B este efectuat în două direcții : o direcție e transformarea limfocitelor-B în plasmocite cu viață scurtă ce generează efectori-B. O altă direcție asigură formarea limfocitelor-B cu memorie, care se mențin timp îndelungat în organism.

Populația de celule B în măduva osoasă este considerată ca limfocite B premature. Din măduva osoasă aceste celule migrează în ganglionii limfatici și splină, unde sunt maturizate în limfocite B, care sintetizează IgM și IgD, mai apoi maturizându-se în limfocite B ce produc IgG și IgA.

S-a dovedit că limfocitele B au pe suprafața lor receptori (Ig), specifici pentru determinantele antigenice, ceea ce le face să se deosebească de celelalte celule.

Limfocitele T (timocitele) au 3 stadii de maturizare: 1) timocite timpurii T₀, timocite corticale T₁ și timocite medulare T₂.

O parte din celule formătoare de colonii migrează din măduva osoasă în timus unde sub acțiunea hormonului timozină se transformă în limfocite T (imunocompetente) - celule recirculatoare. Un număr de celule T, formate în substanța corticală a timusului, migrează din timus.

Limfocitele T (atât corticale cât și cele medulare) la contactul cu antigenul și programate pentru al recunoaște se activează și se diferențiază, formând generații de celule cu diverse funcții:

- *limfocite citotoxice (Killer)* – recunosc și distrug celulele infectate cu virus;
- *limfocite T_h ajutătoare, reglatoare (helper)* – modulează răspunsul imun ajutând activarea efectorilor B și T, produc mediatori ai inflamației (interleukine) și factori mitogeni (limfokine);
- *limfocite T_c supresoare* - induc supresia (inhibă răspunsul imun);
- *limfocite T cu memorie*, rămase în ganglionii limfatici și activate, proliferază cu formarea de limfocite citotoxice -T_k.

În splină și timus există un număr mare de limfocite T mature care nu recirculează, fiind responsabile de multiplicarea populației limfocitare T, denumite *limfocite T amplificatoare*.

De menționat că la omul sănătos în sângele periferic se constată 64% de limfocitele T și 36% de limfocite B. Limfocitele au proprietăți foarte specifice caracteristice numai lor. De exemplu, limfocitele se pot transforma: în monocite, celulele epitelioide, limfoblaști, fibroblaști, pot deveni celule formătoare de colonii, pot părăși torentul circulator și pot reveni din nou în sânge.

Prin urmare, principalii mediatori ai imunității sunt limfocitele. Aceste celule, dotate cu specificitate funcțională, asigură protecția organismului de numeroși agenți patogeni.

Durata de viață a limfocitelor e foarte variată de la câteva zile până la 10 ani. Numărul de limfocite în țesuturile organismului aproximativ e de 40 ori mai mare decât în sângele periferic. Asupra numărului de limfocite o influență deosebită are iradierea. S-a dovedit că după iradiere numărul de limfocite B poate fi restabilit în câteva luni, în timp ce limfocitele T, doar numai peste 35 ani.

Monocitopoieza – proces de formare a monocitelor. Celulele mononucleare produse în măduva osoasă din celule “stem” specifice, după care, trec pentru puțin timp în sânge (12 ore). După aceasta trec în țesuturi, devin funcțional active și se transformă în *macrofage tisulare* cu capacitatea de a fagocita. Monocitele la fel ca și neutrofilele sunt repartizate în poolul parietal și cel circulant, schimbându-se unul cu altul. De ex, la administrarea epinefrinei are loc redistribuirea celulelor din poolul parietal în cel circulant. Macrofagele totdeauna se află în țesuturile și cavitățile organismului asigurând “recunoașterea” agenților străini, secretă substanțe biologice active, influențează migrarea neutrofilelor, stimulează proliferarea celulelor mononucleare, iau parte în “prezentarea” antigenelor limfocitelor-T, elimină un șir de mediatori ca: prostaglandine, bradikinină etc.

De menționat faptul că macrofagele în focarul inflamator vin la început ca monocite iar mai apoi se transformă în celule mari cu capacitatea de a sintetiza astfel de enzime ca: hidrolaze lizozomale, elastaza, colagenaza, plasmina etc. Capacitatea bactericidă a monocitelor e cu mult mai mică decât a macrofagelor.

Trebuie de menționat că monocitele și macrofagele sunt stadii funcționale ale aceluiași tip celular din sistemul reticulohistocitar. Monocitele participă în răspunsul imun, în fazele precece, fiind într-un număr crescut și în unele boli infecțioase ca: malaria, tuberculoza, sifilisul ș.a.

Tulburarea leucocitopoiezei poate fi exprimată prin sporirea sau prin reprimarea leucocitopoiezei.

Leucocitopoieza sporită poate fi indusă atât prin intermediul intensificării procesului de proliferare reactivă temporară cu o producere mărită de leucocite normale, cât și prin hiperplazia tumorală, caracterizată prin creșterea numărului de leucocite patologic modificate.

Sporirea leucopoiezei cu caracter reactiv apare la acțiunea agenților infecțioși, complexului antigen-anticorp, unor substanțe chimice. Leucocitopoieza poate fi sporită și de surplusul factorilor stimulatori ai leucopoiezei - *leucopoielinelor* (neutrofilo-, limfocito-, monocitopoielinelor), precum și de micșorarea elaborării inhibitorilor acestor factori. În asemenea circumstanțe se constată proliferarea celulelor leucopoietinsensibile ale maduvei osoase cu accelerarea diferențierii lor ulterioare în leucocite mature.

În funcție de acțiunea factorului etiologic, depinde care anume celule ale seriei leucocitare vor fi supuse hiperplaziei.

S-a dovedit că endotoxinele bacteriene ale strepto- și stafilococilor provoacă intensificarea elaborării, mai cu seamă a neutrofilopoielinelor, ceea ce condiționează hiperplazia celulelor seriei granulocitare cu accelerarea diferențierii predecesorilor granulocitopoiezei, maturizării și ieșirii (*diabazei*) granulocitelor neutrofile din măduva osoasă în sângele periferic.

O modificare asemănătoare a leucopoiezei se constată în intoxicații de origine endogenă cu produsele descompunerii tisulare (de exemplu, în hemoliza acută, hipoxie, infarct miocardic, tumori maligne etc.).

Pentru maladiile cu caracter alergic e caracteristică intensificarea producerii granulocitelor eozinofile și accelerarea diabazei acestora din măduva osoasă în sânge. Aceste modificări pot fi explicate prin capacitatea limfocitelor (după stimularea antigenică) de a elimina în surplus factorii stimulenți ai eozinofilcitopoiezei cu sporirea formării de granulocite eozinofile.

Se presupune, că sub acțiunea unor virusuri și a microorganismelor se poate amplifica elaborarea stimulenților de limfocitopoieză, cu micșorarea concomitentă de inhibitori specifici ai proliferării limfocitelor. În afară de aceasta, are importanță histamina și alte substanțe biologice active, care sunt eliberate în reacțiile antigen-anticorp, stimulând ieșirea granulocitelor eozinofile din măduva oaselor în sânge.

Asemănător e și mecanismul de sporire a monocitopoiezei sub acțiunea monocitopoielinelor, formarea carora e stimulată de virusi, microorganisme, protozoare etc.

Sporirea leucocitopoiezei cu caracter reactiv sau de origine tumorală conduce la apariția *modificărilor calitative și cantitative* ale leucocitelor din sângele periferic.

31.3.1. Modificările calitative ale leucocitelor

În sângele periferic se pot constata următoarele modificări calitative:

- *prezența în sângele periferic a celulelor imature* din etapele de diferențiere și proliferare care în normă nu le depistăm în frotiul sanguin, de exemplu, mieloblaști, promielociți, mielociți, limfoblaști, monocitoblaști și alte forme intermediare ale procesului de maturizare;

- *vacuolezarea citoplasmei* și (mai rar) a nucleului leucocitelor neutrofile - semn caracteristic al degenerării severe a celulei, ce apare în septicemie, boala actinică, abcese etc;

- *granulația toxică a neutrofilelor*, determinată de coagularea proteinelor leucocitare și constatată în frotiul sanguin în caz de infecții și intoxicații;

- *aparitia de neutrofile gigante* cu hipersegmentarea nucleelor leucocitelor prezintă la fel un semn caracteristic al procesului degenerativ depistat în frotiul sanguin în anemia pernicioasă, boala actinică etc.;

- *hipocromatoză* - pierderea capacității nucleelor de a se colora normal;

- *prezența neutrofilelor lipsite de filamente intersegmentare* și cu nuclee picnotice;

prezența neutrofilelor cu picnoză accentuată a nucleelor- semn degenerativ caracterizat prin condensarea structurii cromatinei nucleelor și cu micșorarea în dimensiune a substanței nucleare sau chiar a celulei;

prezența neutrofilelor cu granulație bazofilă în citoplasmă;

anizocitoza leucocitară caracteristică mai cu seamă pentru neutrofile și depistate în frotiul sanguin în toxicoza gravă, septicemie, tuberculoză, anemia pernicioasă etc;

Se mai pot depista în frotiul sanguin și diverse anomalii constituționale leucocitare :

- *anomalia Alder*, caracterizată prin prezența de granulații azurofile mari și numeroase în neutrofile, în eozinofile și bazofile;

- anomalie nucleară “Pelgher”, caracterizată prin prezența de neutrofile adulte dar nesegmentate, nucleul având forma de bob, elips, haltere etc. O astfel de hiposegmentare rezultă ca urmare a unui defect genetic enzimatic responsabil de desfășurarea normală a diferențierii nucleului leucocitar;

- *prezența așa-numitului fenomen LE (cells)*, care include a) *corpilor hematoxilini*, b) *așa-numitele “rozete”* și c) *celule-LE*.

- *Celulele-LE* nu sunt altceva decât un fagocit, mai frecvent neutrofil, mai rar eozinofil sau monocit, iar uneori un macrofag de natură limfocitară ce conține un corp hemotoxilinic omogen.

- *Corpilor hematoxilini* reprezintă formațiune nucleară rotundă, având dimensiunea unui leucocit cu consistență omogenă.

- *Așa-numita “rozetă”* reprezintă un cerc format din leucocite atașat pe corpul hematoxilinic. Toate acestea sunt semne caracteristice pentru unele afecțiuni de natură autoimună (lupusul erythematos, sclerodermia, dermatomiozitele, artritele reumatoide, hepatitele agresive, ciroza etc.).

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

Modificările cantitative ale leucocitelor sunt exprimate prin leucocitoze și leucopenii.

31.3.2.1. Leucocitozele

Leucocitozele - reprezintă creșterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (9.000 leucocite/mm³).

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

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

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

Patogenia. Leucocitoza se poate instala prin următoarele

mecanisme:

a) *leucocitoza prin intensificarea leucocitopoezei* cu ieșirea leucocitelor în patul vascular, ca rezultat al activării granulopoietinei tisulare, factorilor inductori care ar accelera eliberarea în circulație a leucocitelor medulare sau ca urmare a micșorării sintezei unor factori inhibitori care ar bloca mitozele la nivelul mielocitelor. În aceste situații are loc creșterea atât a numărului de celule proliferative cât și numărului de celule diferențiate, leucocitoză fiind numită *leucocitoză regenerativă sau absolută*.

b) *leucocitoza prin activarea blastomatoasă* a leucopoezei se instalează în cazul în care are loc acțiunea factorilor cancerigeni cu declanșarea leucozei, leucocitoza fiind doar ca o urmare a creșterii atât a numărului de leucocite care se multiplică normal cât și celor blaste cu ieșirea lor din măduva osoasă în sângele periferic.

c) *leucocitoza prin redistribuirea leucocitelor* în patul vascular are caracter temporar și nu este însoțită de intensificarea leucopoezei și de mărirea numărului de leucocite tinere. Se atestă creșterea numărului de leucocite local, de exemplu, în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatului, în caz de șoc traumatic și anafilactic.

d) *leucocitoza prin hemoconcentrație* reprezintă o consecință a deshidratării organismului de exemplu, în diaree, vomă incoercibilă, poliurie etc.

În dependență de faptul pe seama căror leucocite are loc creșterea preponderentă a numărului acestora se disting: leucocitoze neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocitoze și monocitoza (fig.17.).

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia) - creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic în cifre absolute peste limita valorilor normale (6 000 – 6 500 leucocite/mm³), atestând în hemogramă peste 65% din numărul total al leucocitelor.

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

Mecanismul de producere a neutrofiliei se explică prin acțiunea diversilor factori etiologici care provoacă intensificarea elaborării leucopoietinelor, iar ca urmare rezultă hiperplazia reactivă a celulelor seriei granulocitare cu accelerarea proceselor de diferențiere și maturizare a celulelor granulocitare și ieșirea mai cu seamă a granulocitelor neutrofile din depozitele osomedulare în sângele periferic. Proiferarea intensă duce la mărirea numărului de metamielociti și neutrofile nesegmentate în sângele periferic. În legătură cu acesta o deosebită

importanță au așa- numitele devieri nucleare “spre stânga” și “spre dreapta” caracteristice leucocitozei neutrofil

Fig. 17. Clasificarea leucocitozelor

Creșterea numărului de neutrofile intermediare imature (a mielociților, metamielociților și neutrofilelor nesegmentate) e considerată ca deviere nucleară “spre stânga” și invers, mărirea numărului de neutrofile segmentate și celor polisegmentate poartă denumirea de deviere nucleară “spre dreapta”.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” moderată tip hiporegenerativ se caracterizează printr-o neutrofilie moderată (9000 - 10000 leucocite/mm³), concomitent cu creșterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 5- 6%). Se atestă, de exemplu, în inflamație.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” pronunțată tip regenerativ se caracterizează printr-o neutrofilie pronunțată (13 000 – 15 000 leucocite/mm³), prin creșterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 6- 8%) și a metamielociților (peste 2- 4%). Se constată în procese purulente.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” foarte pronunțată tip hiperregenerativ se caracterizează prin creșterea exagerată a numărului total de leucocite (30 000 – 40 000 leucocite/mm³). În formula leucocitară se constată neutrofile nesegmentate (peste 6- 8%), metamielociți (peste 2- 4%) și 2% de mielociți; mai mult ca atât în frotiul sanguin se observă granulația toxică a citoplasmei neutrofilelor. O astfel de leucocitoză poartă denumirea de *reacție leucemoidă a rândului mieloid*.

Reacțiile leucemoide sunt caracterizate atât prin creșterea considerabilă a numărului total de leucocite, cât și prin creșterea numărului de neutrofile intermediare imature (promielociților, mielociților), asemănătoare cu cele apărute în leucoze, dar care dispar din sânge la înlăturarea factorului etiologic.

Etiologia. Reacția leucemoidă a rândului mieloid apare la acțiunea virusurilor, microorganismelor, substanțelor biologic active eliberate în reacțiile imune sau alergice. Mai frecvent se poate instala în bolile infecțioase și parazitare, septicemie, reumatism, intoxicații severe, reprezentând doar un simptom hematologic al acestor afecțiuni.

Mecanismul de producere poate fi explicat prin apariția unui focar de hiperplazie reactivă în țesutul leucopoietic cu stimularea leucocitopoiezei fie prin intermediul stimulării sintezei leucopoietinei, fie prin intermediul micșorării nivelului de factori inhibitori ai proliferării.

Se disting mai multe tipuri de reacții leucemoide. Reacția leucemoidă a rândului granulocitar se întâlnește mai frecvent în septicemie, tuberculoză, scarlatină, difterie, pneumonie, procese purulente, colagenoze etc.

După tipul de celule ce invadează sângele periferic se disting reacții leucemoide promielocitare, mielocitare și limfocitare. Uneori în sângele periferic se observă și mieloblaști.

Reacția leucemoidă tip eozinofil se constată în bolile alergice, în ascaridoză, psoriază, bolile imune și autoimune – situații în care în sângele periferic se constată cantități mari de histamină, substanțe biologic active ceea ce duce la amplificarea elaborării stimulenților eozinofiloiezei.

Reacția leucemoidă tip monocitar se observă în bolile cronice: tuberculoză, sifilis, pielonefrită etc.

Reacția leucemoidă tip limfocitar se atestă în mononucleoza infecțioasă, hepatita cronică agresivă, colagenoze.

De menționat faptul, că reacțiile leucemoide nu sunt supuse unui tratament special, întrucât modificările apărute în sistemul hematopoietic dispar îndată după tratamentul bolii respective.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre stânga” tip regenerativ-degenerativ se caracterizează prin creșterea moderată a numărului de neutrofilele nesegmentate, metamielociților și prezența mielociților. Numărul total de leucocite este mărit, iar numărul de neutrofile mature - diminuat. În frotiul sanguin se atestă neutrofile cu picnoză a nucleelor, vacuolizarea citoplasmei, granulația toxică. O astfel de leucocitoză se constată în intoxicații severe.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre dreapta” tip degenerativ se caracterizează prin lipsa sau reducerea considerabilă în formula leucocitară a neutrofilelor tinere (metamielociților și neutrofilelor nesegmentate), asociată cu prezența în frotiul sanguin a neutrofilelor gigante. În neutrofile se constată vacuolizarea citoplasmei și hipersegmentarea nucleelor (5-6 și mai multe segmente), ceea ce denotă suprimarea activității măduvei osoase, fiind totodată și un semn hematologic caracteristic pentru anemia pernicioasă, boala actinică și pentru alte afecțiuni cu caracter degenerativ.

Prin urmare, leucocitozele neutrofile reflectă originea microbiană a altereției, iar în intoxicații grave denotă gradul distructiv al procesului patologic respectiv.

Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia) reprezintă o creștere a numărului de eozinofile peste 700 eozinofile/mm³.

Eozinofilia este o reacție specifică a organismului la pătrunderea proteinelor heterogene, limitând leziunile de complexe imune. De exemplu histaminaza eliberată din eozinofil inhibă histamina, fosfolipaza D inhibă factorul trombocitactivator, arilsulfataza B inhibă substanța de acțiune lentă a anafilaxiei.

Factorii cei mai activi chimiotaxici pentru eozinofil sunt complexe antigen-anticorp. Acțiunea chimiotactică au și enzimele proteolitice, fibrina și histamina. Eozinofilele acționează la fel ca și neutrofilele la stimularea chimiotactică produsă de C5, C6, C7 precum și de IgG₁.

Prin urmare, eozinofilia denotă o hiperreactivitate alergică, fiind atestată, de regulă, în boli alergice, infestări parazitare, dermatoze, astm bronșic, urticarie, colagenoze, insuficiența suprarenalelor, infarct miocardic (perioada de însănătoșire), alergii alimentare, leucoza mieloidă cronică, la administrarea de antibiotice, sulfanilamide, etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia) reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150 /mm³. Bazofilia însoțește de obicei nivelurile crescute de IgE; se întâlnește în leucoza mieloidă cronică, policitemie, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabet zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Scăderea numărului de bazofile în sângele periferic se observă în stările de stres, hipertiroidii, la administrarea de corticosteroizi.

Limfocitoza reprezintă creșterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3 200 limfocite/mm³, fiind denumită și limfocitoză absolută.

Limfocitoza absolută primară cu valori maxime a numărului de limfocite este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfatice - leucoza limfoidă cronică, limfoamele nonHodgkiniene și Hodgkiniene, în care alături de modificări numerice ale limfocitelor se constată și atipismul celular al acestora.

Limfocitoza absolută secundară (reactivă) se poate constata în infecții virale (de ex., în mononucleoza infecțioasă, tusa convulsivă), în care limfocitoza este asociată cu monocitoza. O limfocitoză reactivă moderată se

observă și în alte boli infecțioase acute (de ex., în parotidita epidemică, varicelă, rubeolă, rujeolă etc.), în bolile infecțioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceloză sifilis, și a.), în unele tulburări de metabolism (rahitism, hipertiroidie).

Limfocitoza relativă sau falsă o numim în cazul în care numărul total de leucocite este micșorat sub valorile normale, în timp ce valoarea procentuală a limfocitelor în formula leucocitară crește pe seama micșorării valorii procentuale, a altor leucocite de exemplu, a neutrofilelor. Numărul absolut de limfocite nu depășește 3000 limfocite/mm³.

Limfocitoza relativă se constată în afecțiunile însoțite de neutropenie, agranulocitoză, în bolile virotice, febra tifoidă ș.a., reflectând o suprimare a granulocitopozei.

Monocitoza reprezintă creșterea numărului absolut de monocite peste 800/mm³.

Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare), în bolile mieloproliferative cronice (trombocitemia esențială, policitemia vera, metaplazia mieloidă etc.).

Monocitoza, de regulă, reflectă diferitele mecanisme, prin care poate fi stimulată producția medulară de monocite. De ex., endotoxinele, antigenele tumorale și complexe imune pot stimula limfocitele T și/sau macrofagele cu producerea de factori stimulatori de colonii (FSC), care favorizează diferențierea monocitelor din precursorii medulari. Un astfel de mecanism explică monocitoza, care se asociază cu bolile infecțioase.

Dintre bolile infecțioase, în care se constată monocitoză sunt infecțiile granulomatoase (tuberculoza și histoplasmoza), listerioza, febră tifoidă și paratifoasă, luesul, infecțiile cu fungi și protozoare etc., în care monocitele sunt implicate în procesul de fagocitoză.

O monocitoză moderată se constată la pacienții cu lupus eritematos diseminat, precum și în unele boli ale tractului gastrointestinal și ficatului (colita ulceroasă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroza etc.).

Monocitoza poate fi întâlnită și în convalescența infecțiilor acute, în neutropeniile cronice, fiind interpretată ca un semn de vindecare, de ex., în agranulocitoză. Se constată monocitoza și în anemiile hemolitice autoimune, în care eritrocitele învelite cu anticorpi sunt distruse de macrofagele splenice, în sânge fiind observate monocite cu eritrofagocitoză.

31.3.2.2. Leucopeniile

Leucocitopenia reprezintă micșorarea numărului de leucocite mai jos de valorile minime normale 3000 – 4 000 leucocite/mm³ sânge.

Leucocitopenia poate fi reprimată din cauza elaborării insuficiente a leucopoietinei sau din cauza carenței de factori plastici, necesari leucocitopeniei (carența proteică, insuficiența cianocobalaminei și acidului folic etc.). O reprimare a leucocitopeniei se observă la acțiunea radiației ionizante, în metastaze tumorale, în alergii medicamentoase etc.

Reprimarea leucocitopeniei ca și intensificarea ei în anumite condiții poate cuprinde toate seriile de leucocite, sau, selectiv, una din aceste serii. De exemplu, sub acțiunea radiației ionizante are loc distrugerea tuturor leucocitelor din țesutul hematopoietic, în timp ce la administrarea îndelungată a unor preparate medicamentoase mai cu seamă din grupul acidului salicilic (brufen, ibuprofen, amidopirinei etc.) agranulocitoza apare ca rezultat al lezării selective a seriei granulocitare.

Cea mai frecventă e *neutropenia* – micșorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/mm³ sânge. În cazul în care această diminuare atinge cifrele 200-300/mm³, concomitent cu lipsa eozinofilelor și bazofilelor, e vorba de o instalare a *agranulocitozei*.

Neutropeniile pot surveni ca rezultat al:

- reprimării granulocitopeniei,
- lizei neutrofilelor în patul vascular și
- redistribuției neutrofilelor în diferite sectoare ale organismului cu stocarea lor în depozite.

Neutropenia cauzată de reprimarea granulocitopeniei.

Declanșarea acestei neutropenii este legată de tulburarea proliferării, diferențierii și maturizării celulelor "stem". Poate apărea în cancer cu metastaze în măduva osoasă sau la acțiunea mielotoxică a unor agenți fizici, chimici (de exemplu, doze mari de radiații ionizante, benzenul și citostaticele produc hiposau aplazie medulară). Neutropeniile condiționate de reprimarea granulocitopeniei se constată și în intoxicații cu arsenic, mercur, aur etc.

În unele circumstanțe, neutropenia este cauzată de carența unor factori necesari proceselor de proliferare și diferențiere (de exemplu, carența de proteine, acizi aminați, vitamina B¹², acidul folic etc.). În cazurile grave (de ex., în anemia aplastică), neutropenia se poate asocia cu trombocitopenie și eritrocitopenie severă.

Neutropenia condiționată de liza neutrofilelor poate fi constatată în diferite afecțiuni însoțite de hipersplenism (de ex., în ciroza ficatului, anemii hemolitice intracelulare), la acțiunea unor factori toxici infecțioși, la acțiunea complexelor imune, anticorpilor antileucocitari etc.

Neutropenia de redistribuire se poate atesta în șocul traumatic, fiind temporară și ușor se poate schimba cu leucocitoză.

Eozinopenia – micșorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic mai jos de valorile minime 80-100/mm³. Eozinopenia poate fi constată în stările de hiperactivitate adrenocortico steroidă din cursul intervențiilor operatorii, traumatismelor, eforturilor fizice mari precum și după administrarea îndelungată a glucocorticoizilor care au capacitatea de a inhiba maturizarea eozinofilelor în măduva osoasă. Micșorarea numărului de eozinofile în sângele periferic se întâlnește și în perioada precoce a bolilor infecțioase, în procesele inflamatoare, în pneumonia acută, infarct miocardic etc. În asemenea circumstanțe restabilirea numărului de eozinofile denotă apariția perioadei reconvalescente a bolii și începutul însănătoșirii.

Agranulocitoza reprezintă un sindrom hematologic caracterizat prin micșorarea considerabilă sau lipsa leucocitelor granulate în sângele periferic.

Poate fi primară de exemplu, în anemia aplastică, sau poate apărea secundar la acțiunea mielotoxică a unor preparate medicamentoase – citostaticele și antibioticele, care oprimă activitatea proliferativă în seria granulocitară cu apariția unei granulocitopenii grave, uneori, asociate cu trombocitopenie și anemie. În apariția agranulocitozei pot interveni și unele mecanisme imune cu formarea de anticorpi antileucocitari (aglutinine, lizine). Unele medicamente formează complexe antigen-anticorp pe membrana leucocitelor cu distrugerea acestora.

Monocitopenia – reprezintă micșorarea numărului de monocite mai jos de valorile minime 270 monocite/mm³ sânge. Monocite <150/mm³ sânge se întâlnesc în aplazia medulară, în unele leucemii, precum și la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Monocitopenia contribuie la creșterea sensibilității organismului față de infecțiile cu fungi, mycobacteria și unele microorganisme (față de care monocitele au rol de protecție), reprezentând o diminuare a răspunsului monocitar.

31.3.2.3. Hemoblastozele

Hemoblastozele reprezintă un grup de tumori apărute din celulele hematopoietice.

La baza apariției hemoblastozelor stă tulburarea maturizării leucocitelor provocată de blocarea diferențierii acestora.

Tulburarea maturizării cu sporirea leucocitopoezei de origine tumorală are loc sub acțiunea factorilor cancerogeni care pot provoca dereglări severe în procesul de multiplicare și diferențiere a celulelor hematopoietice, ceea ce duce la o înmulțire nelimitată a celulelor atipice cu capacitatea scăzută de maturizare. Ieșirea leucocitelor imature din măduva osoasă în sângele perieric se explică prin modificarea permeabilității barierei osomedulare.

Hemoblastozele în care măduva osoasă pretutindeni e invadată cu celule tumorale provenite din țesutul hematopoietic și care determină lezarea difuză a măduvei osoase sunt denumite *leucoze*.

31.3.2.4. Leucozele

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

În sursele literare s-a înrădăcinat termenul învechit - *leucemie* considerat ca sinonim al leucozei, având la bază doar invadarea sângelui cu leucocite blastomatoase. Utilizarea acestui termen, după părerea lui A. Bopo6eb este incorectă întrucât la leucoze aparțin și tumorile constituite nu numai din leucocite, dar și din eritrocariocite, megacariocite, mai mult ca atât invadarea sângelui periferic cu leucocite nu este un criteriu obligator în leucoze.

31.3.2.4.1. Etiologia leucozelor ca și a altor tumori este multilateral studiată dar defenitiv nu e stabilită.

Actualmente există mai multe teorii referitor la apariția leucozelor.

Rolul radiației ionizante. În condiții experimentale, pe animale de laborator se poate provoca leucoza prin intermediul radiației ionizante. Sunt date care demonstrează creșterea numărului de bolnavi cu leucoză după tratamentul efectuat cu raze Roentgen și cu izotopi radioactivi, considerați ca agenți leucemogeni.

S-a dovedit la fel că radiația ionizantă posedă acțiune lezantă specifică asupra cromozomilor din celulele tumorale.

Rolul factorilor chimici. În experiment sa demonstrat posibilitatea de a provoca leucoza la animale prin administrarea unor substanțe cancerigene cum sunt: metilcolantrenul și dimetilbenzantrenul. Se poate de stimulat leucozogeneza cu metaboliții triptofanului și tirozinei. Este dovedit că leucoza poate apărea mai frecvent la lucrătorii care au contact direct cu benzolul și alți solvenți organici etc.

Rolul virusurilor. Există date experimentale convingătoare ce dovedește originea virotică în apariția leucozelor. În rezultatul cercetărilor științifice experimentale au fost descoperiți virusii oncogeni – gene care instalându-se în genom, pot influența proliferarea incontinuu a celulei.

În ceea ce privește originea virotică a leucozelor la oamenii, actualmente se pune în discuție cu toate că este constatată originea virotică a limfomului Burkitt (virusul Epstein Barr, ce conține ADN). La oamenii bolnavi de unele forme de leucoza s-a evidențiat în celulele leucemice enzima transcriptaza inversă (ADN -polimeraza ARN dependentă) — indicele indirect ce argumentează postulatul că leucoza poate fi provocată de virusul oncogen, care conține ARN.

Totodată a fost dovedit faptul că proliferația crescută a celulelor limfoide în limfomul Burkitt este determinată de mutabilitatea crescută a celulelor cu apariția de mutații specifice, ceea ce dovedește originea mutațională, dar nu infecțioasă a acestei tumori.

Rolul eredității. În apariția leucozei poate avea importanță și particularitățile ereditare ale hematopoiezei. De exemplu sunt constatate cazuri de apariție a leucozei în familiile unde sau mai înregistrat îmbolnăviri cu asemenea forme de leucoze.

S-a constatat o frecvență de îmbolnăviri de leucoză cu mult mai mare la bolnavii cu anomalii cromozomiale (boala Down, sindromul Klinefelter, Turner), la bolnavii cu defecte ereditare ale sistemului imun etc.

A. Bopo6eb, analizând rolul factorilor etiologici în apariția leucozelor face concluzie că orice formă concretă de leucoză poate fi condiționată fie de factorii exogeni, fie de predispoziția endogenă, sau de combinarea acestor factori. Mai mult ca atât acești factori de sine stătător nu provoacă leucoza, dar determină mutabilitatea crescută a celulelor, ceea ce conduce la producerea de mutații specifice și formarea de noi clone mutante.

31.3.2.4.2. Patogenia leucozelor

Patogenia leucozelor include elucidarea următoarelor fenomene și procese patologice:

- A. Atipismul tumoral;
- B. Originea clonală în producerea leucozelor;
- C. Progresia tumorală a leucozelor.

A. Atipismul tumoral. Prima particularitate în patogenia leucozelor e transformarea programei genetice normale a celulei în programa atipismului tumoral determinat de schimbările aparute în genom sub acțiunea factorilor cancerigeni.

În leucoze celulele normale din țesutul hematopoietic sunt înlocuite cu celule leucozice. Aceste celule sunt doar numai asemănătoare celor normale, având structură cromozomială modificată ceea ce le conferă capacitate maligne.

Particularitățile esențiale ale atipismului tumoral include: *atipismul de creștere, structural, biochimic, funcțional etc.*

Atipismul de creștere se caracterizează prin faptul că în măduva osoasă se produce o "întinerire" patologică a celulelor hematopoietice, cauzată de o creștere difuză a numărului de celule blaste leucozice atipice, alături de cele normale. Celulele atipice blaste în leucoze sunt doar numai asemănătoare celor normale. Ele se deosebesc printr-o activitate proliferativă foarte mare, concomitent cu reprimarea sau chiar blocarea procesului de maturizare.

Măduva osoasă examinată prin puncție arată că peste 20% din celulele medulare sunt celule leucemice „blastice”. În ele se constată o disociere dintre maturizarea nucleului și organelor citoplasmice. Se atestă prezența de corpusculi Auer, o bazofilie pronunțată a citoplasmei, o intensă granulație azurofilă, în timp ce diferențierea granulelor secundare este tulburată.

Sângele periferic se caracterizează printr-un complex de modificări:

1. *Invadarea cu* cu celule blaste a sângelui periferic apărută ca rezultat al sporirii proliferării celulelor atipice leucozice. Este sporită diabaza (eliminarea celulelor din măduva osoasă) ca rezultat al permeabilității mărite a barierei histohematice.

Apariția celulelor leucemice (blaste) în sângele periferic denotă cu certitudine instalarea leucozei, iar în cazul în care are loc invadarea sângelui cu celule blaste reflectă instalarea formei acute a leucozei.

În dependență de numărul total de leucocite precum și de numărul de celule blaste în sângele periferic deosebim următoarele forme de leucoze:

leucoza leucemică, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite peste 100.000/mm³, asociat cu un *număr foarte mare de celule blaste* în sângele periferic;

leucoza subleucemică, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite până la 80.000/mm³ asociat cu un *număr mare de celule blaste* în sângele periferic;

leucoza leucocitopenică, caracterizată prin micșorarea numărului de leucocite mai jos de 5 000/mm³, asociat cu *prezența de celule blaste* în sângele periferic;

leucoza aleucemică, caracterizată prin numărul normal de leucocite – 5000 - 6000/mm³, nu se depistează celule blaste în sângele periferic, în schimb se mărește numărul de leucocite atipice și de celule blaste în măduva osoasă.

2. *Apariția așa-numitului "Hiatus leucemicus"*- simptom hematologic în leucoza mieloblastă acută, caracterizat prin invadarea sângelui periferic cu celule blaste alături de celule mature, iar cele intermediare lipsesc (de exemplu, sunt prezenți mieloblaști și neutrofile segmentate, iar promielociții și mielociții lipsesc), ceea ce denotă tulburarea diferențierii celulelor leucozice cu blocarea maturității acestora.

3. *Apariția așa-numitei asociații eozino-bazofile* - simptom hematologic în leucoza mieloidă cronică, caracterizat prin creșterea concomitentă a numărului de leucocite eozinofile și bazofile în sângele periferic, ceea ce denotă maturizarea și diferențierea celulelor atipice blaste ale seriei mieloidă angajate în direcția eozinofilelor și bazofilelor.

4. *Apariția așa-numitelor amprente Botkin - Gumprecht* – pete specifice (rămășiță nucleară de cromatină), apărute în frotiile sanguine la bolnavii cu leucoza limfoidă cronică ca rezultat a labilității sporite a membranei nucleelor celulelor limfoblaste la acțiunea factorilor mecanici.

5. *Apariția granulației azurofile și corpusculilor Auer-* granulații azurofile mari și numeroase în citoplasma neutrofilelor și formațiuni, având formă de bastonașe asemănătoare cu cristale. Reprezintă un simptom hematologic caracteristic al leucozei acute mieloblaste.

Atipismul structural prevede pe de o parte schimbările ce au loc la nivelul celulei - forma celulei, mărirea ei și a nucleului, coraportul dintre mărirea nucleului și cea a citoplasmei (*atipism celular*), pe de altă parte schimbările coraportului cantitativ, adică a numărului de celule leucozice și alte celule hematopoietice existente în leucoza respectivă (*atipism tisular*).

De exemplu, în leucoza acută mieloblastă se poate determina 3 populații patologice de neutrofile circulante:

neutrofile care conțin numai granulație azurofilă, dar nu se formează granulația specifică secundară;

neutrofile care conțin numai granulație specifică secundară, dar nu se formează cea azurofilă;

neutrofile cu granulație specifică secundară și cea azurofilă, dar această granulație nu conține peroxidază.

Toate acestea confirmă faptul, că în leucoza acută mieloblastă are loc tulburarea diferențierii normale a neutrofilelor.

Atipismul structural poate fi determinat de schimbări apărute la nivelul genomului cu dereglări ale sintezei acizilor nucleici, proteinelor, lipidelor și ai altor constituenți necesari în procesele plastice. De exemplu, în mieloblaști (până la terminarea fazei S a ciclului mitotic), este întreruptă sinteza de ADN - semn caracteristic pentru leucoza mieloblastă acută și cea cronică.

Atipismul biochimic în leucoza mieloblastă acută se caracterizează prin dereglarea sintezei unor enzime, de exemplu, a fosfatazei acide, mieloperoxidazei cu perturbarea proceselor metabolice în care aceste enzime iau parte.

În limfocitoză limfocitele-B atipice pot sintetiza umunoglobuline anormale (lipsite de legături bisulfidice), structura și componența cărora se deosebesc de cele normale (*paraproteinemia*).

În leucoze se constată *disproteinemia* - modificarea coraportului dintre albumine și globuline cu supraproducerea (de către celulele leucozice) a imunoglobulinelor. Toate aceste modificări pot fi explicate prin schimbarea informației genetice în limfocitele atipice cu mutația și expresia unei gene mutante responsabile de sinteza moleculelor proteice calitativ modificate, ceea ce conduce la diverse tulburări de metabolism.

Atipismul funcțional în leucoze reprezintă o disfuncție a celulelor leucozice care î-și pierd activitatea sa funcțională, manifestată prin diminuarea activității fagocitare, dereglarea mecanismelor de realizare a imunității umorale și celulare cu instalarea la asemenea bolnavi a stărilor imunodeficitare, însoțite de o micșorarea pronunțată a rezistenței anticancerigene și antiinfecțioase.

Disfuncția celulelor leucozice este rezultatul perturbării procesului de maturare a leucocitelor reflectând totodată și atipismul diferențierii blastomatoase caracterizat atât prin diminuarea activității și schimbarea structurii enzimelor leucocitare (*enzimopatii*), cât și prin modificări în structura membranei celulare (*membranopatii*). Mai mult ca atât, totalitatea de schimbări determinate de atipismul tumoral condiționează și apariția diverselor manifestări nespecifice apărute în leucoză.

De exemplu, *inflamația* la bolnavii de leucoze evoluează cu predominarea reacțiilor alterative, exsudative, uneori ulcerative sau chiar necrotice. O asemenea evaluare a inflamației în leucoze poate fi explicată prin reprimarea pronunțată a mecanismelor imune, suprimarea sintezei anticorpilor, mărirea permeabilității vaselor, etc. apărute ca rezultat al formării de focare extramedulare ale hematopoiezei.

Febra apărută în leucoze poate fi explicată prin eliberarea pirogenului secundar – interleukinei-1, ca rezultat al lizei intense a leucocitelor atipice, sau/și ca rezultat al existenței mai îndelungate a infecțiilor respiratorii și urinare, ulcerățiilor bucale etc.

Sindromul hemoragic în leucoze este determinat de trombocitopenie, iar uneori poate să apară în urma metastazării intramurale, ceea ce face ca vasele să devină poroase cu declanșarea sângerării.

Anemia și trombocitopenia are mecanism asemănător, fiind determinate de suprimarea hematopoiezei normale, aceasta din urmă fiind explicată prin următoarele mecanisme:

- utilizarea intensă de către celulele blaste leucozice a substanțelor necesare eritrocitopoiezei (de ex., a acidului folic, vitaminei B₁₂ etc);

- micșorarea activității proliferative a celulelor eritroide (celulele leucozice blaste inhibă eritrocitopoieza);

- instalarea hemolizei (celulele leucozice stimulează formarea de anticorpi antieritrocitari și de limfocite T- killer).

În leucoze se poate constata și *hipocuagulabilitatea* sângelui, determinată de trombocitopenie, anemie și de dereglări ale capacităților plachetare hemostatice, induse de celulele leucozice blaste.

B. Originea clonală în producerea leucozelor reprezintă a doua particularitate importantă în mecanismul de producere a leucozelor care presupune că celulele leucozice reprezintă anumite *clone* – adică colonii de celule provenite dintr-o celulă mutantă cu caractere specifice ale acestora. Mai mult ca atât ele au proveniență din celula “stem”, ușor pătrund în sângele periferic și pot forma colonii pretutindeni în țesutul hematopoietic.

Formarea de colonii determină *metastazarea* chiar de la începutul instalării procesului tumoral, ceea ce nu se observă de exemplu, în caz de cancer sau sarcom, metastazarea având loc doar în fazele tardive ale acestora.

Există date convingătoare că la baza leucozelor nu stă perturbarea activității sistemului hematopoietic, nici dereglarea maturizării celulelor normale, dar apariția la început a unei celule mutante, iar mai apoi a mulțimei de celule tumorale, adică a unei *clone leucozice*.

C . Progresia tumorală este a treia particularitate necesară în patogenia leucozelor. La baza progresiei tumorale stă variabilitatea crescută cromozomială a celulelor leucozice, ceea ce duce la apariția de noi clone mutante în clona tumorală primară, determinând astfel variabilitatea capacităților tumorii respective.

Este dovedit faptul că din momentul leziunii primare a celulei până la transformarea urmașilor ei în celule tumorale trebuie să aibă loc un șir repetat de schimbări în aparatul genetic al celulei.

Prin urmare, progresia tumorală în esență sa reprezintă un mecanism de creștere, de amplificare a intensității de malignizare a procesului tumoral.

Hemoblastozele, de regulă, în dezvoltarea lor parcurg 2 faze: *a) monoclonală*, numită forma benignă (forma ușoară) a leucozei și *b) policlonală* - forma malignă (forma severă).

Deosebim următoarele legități ale progresiei tumorale:

- 1) transformarea leucozei monoclonale în cea policlonală;

- 2) transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;

- 3) metastazarea hematoblastozelor extramedulare în măduva osoasă;

- 4) metastazarea celulelor leucozice în organele la distanță de cele hematopoietice și în țesuturile extramedulare ;

- 5) reprimarea hematopoiezei normale cu apariția anemiei, trombocitopeniei și leucocitopeniei;

- 6) înlocuirea celulelor diferențiate cu celule blaste denotă transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;

- 7) pierderea specificității citochimice a celulelor blaste ceea ce le face să devină neidentificate prin reacții citochimice;

- 8) modificarea formei nucleelor celulelor blaste – de la cea rotundă la o formă neregulată cu o suprafață mult mai mare;

- 9) metastazarea extramedulară a hemoblastozelor denotă apariția unei noi clone de celule leucozice;

- 10) creșterea rezistenței leucozei la tratamentul citostatic denotă trecerea (transformarea) formei monoclonale în cea policlonală; apare o etapă calitativ nouă (mai severă, mai malignă) în dezvoltarea acestei tumori.

Așadar, progresia tumorală reprezintă schimbările calitative apărute în structura celulelor leucozice ca rezultat al variabilității crescute a aparatului genetic ce duce la instalarea formei tumorale policlonale cu apariția și selecția de noi clone mutante.

Prin urmare, datele citogenetice care au confirmat schimbările cromozomiale în celulele leucozice și cele experimentele ce au demonstrat transmiterea AND-lui din celula leucozică în celula normală cu transformarea acesteia în celulă leucozică, precum și în conformitate

cu legitățile progresiei tumorale se poate conchide că în patogenia leucozelor rolul primordial îi revine originii genetice mutaționale.

Este vorba despre mutațiile specifice (caracteristice pentru fiecare formă de leucoză aparte), responsabile pe de o parte de proliferarea celulelor, iar pe de altă parte de etapele de diferențiere a țesutului hematopoietic.

Astfel de mutații specifice pot să apară numai în cazul în care are loc mutabilitatea crescută a celulelor normale sub acțiunea nespecifică fie a radiației ionizante, fie a factorilor chimici, virusurilor sau chiar a defectelor genetice ale celulelor hematopoietice.

La rândul său instabilitatea tumorală a genotipului caracterizată prin apariția de celule mutante tumorale duce la mutații repetate cu selectarea de noi clone ce posedă noi calități. Apare mai întâi proliferarea monoclonală ceea ce reprezintă dezvoltarea leucozei benigne. Mai apoi, în celulele leucozice apar din nou mutații specifice repetate cu selectarea de noi clone mutante autonome - *subclone* cu declanșarea proliferării policlonale, instalarea progresiei tumorale și leucozei maligne.

31.3.2.4..2. Clasificarea leucozelor

Unii savanți clasifică hemoblastozele în: a) leucoze și b) hematosarcome.

La baza acestei clasificări stă proveniența leucozei din celulele hematopoietice ale măduvei osoase, iar hematosarcomele sunt provenite din celulele hematopoietice extramedulare. În afară de aceasta, hematosarcomele se caracterizează printr-o creștere tumorală locală, celulele ne fiind răspândite prin sistemul hematopoietic până la apariția metastazelor. Întrucât originea neoplazică e unică pentru ambele grupe, alți autori consideră că ambele forme pot fi figura sub denumirea de leucoză.

La baza clasificării contemporane a leucozelor stă mai multe criterii de tipizare. Actualmente, o clasificare unică a leucozelor încă nu există. Totuși, se poate de enumerat următoarele criterii:

a) *morfologia tipului de celule* ce constituie masa celulară tumorală,

b) *gradul de tulburare a procesului de diferențiere* a celulelor leucozice atât structural (structura nucleelor, coraportul nucleocitoplasmatic), cât și citochimic (reacțiile citochimice specifice, în baza cărora se pot diferenția celulele seriei mieloidă de cele ale seriei limfoide);

c) *numărul de celule blaste* în măduva osoasă și în sângele periferic, fenotipul umunologic și particularitățile genetice ale acestor celule;

d) *evoluția și gradul de exprimare* a progresiei tumorale a leucozelor.

De menționat că la baza clasificării leucozelor în forme acute și cronice pe prim plan stă gradul de tulburare a procesului de diferențiere a celulelor în măduva osoasă și modificările calitativ morfologice ale celulelor apărute în sângele periferic, dar nu evoluția bolii.

A. Leucozele acute

Leucozele acute sunt foarte severe (maligne) cu predominarea în măduva osoasă a celulelor blaste atipice. După denumirea celulelor blaste care predomină în măduva osoasă și în sângele periferic, precum și după particularitățile citochimice ale acestora, leucozele acute se pot subdiviza în: a) leucoza acută *mieloblaste*, b) leucoza acută *limfoblaste*, c) leucoza acută *promielocitară*, d) leucoza acută *monoblastă*, e) leucoza acută *eritromieloblastă* și f) leucoze acute *nediferențiate morfologic și citochimic etc* (fig.18).

a) **Leucoza acută mieloblastă** e formă cea mai frecvent întâlnită la adulți. Frecvența acestei forme variază de la 30 până la 50% din numărul bolnavilor de leucoză.

De menționat faptul că în această formă de leucoză procesul de diferențiere a seriei granulocitare este tulburat la nivelul celulelor mieloblaste fiind caracterizat printr-un dezechilibru dintre maturizarea nucleului și organitele citoplasmatică a acestor celule.

Simptomul principal în leucoza acută mieloblastă e invadarea sângelui periferic cu celule blaste (80-90%). Nucleele celulelor blaste conțin multe nucleole. Citoplasma lor conține granulație azurofilă și corpusculi Auer. Reacția la mieloperoxidază și lipide e pozitivă.

În măduva osoasă numărul de celule hematopoietice normale evident e micșorat, în schimb predomină infiltrarea cu celule leucozice.

În sângele periferic se constată anemie, granulocitoză pronunțată și trombocitopenie – simptome hematologice ce reflectă perturbarea hematocitopoiezei normale în măduva osoasă.

În această formă de leucoză se constată granulocite foarte tinere (mieloblaști), alături de cele mature (segmentate), între ele neexistând celule intermediare (promielociți, mielociți, metamielociți), fenomenul fiind denumit "*hiatus leucemicus*".

b) **Leucoza acută limfoblastă** se caracterizează printr-o proliferare necontrolată a celulelor progenitoare și celor precursoră a seriei limfoide, însoțită de limfadenopatie, osalgie, mărirea nodulilor limfatici și splinei. De regulă se atestă la copii.

Se deosebesc trei forme morfologice de limfoleucoză acută:

- **leucoza microlimfoblastă acută cu celule (L₁)** - celule în care raportul nucleocitoplasmatic al maturității este mărit. Nucleul are forma normală și conține nucleole puțin vizibile. Limfoblaștii au un diametru mic, numărul de nucleole este redus, vacuolizarea

citoplasmei e puțin pronunțată, celulele blaste conțin *polizaharide și fosfataza acidă*. Această formă se constată la copii.

Fig.18. Manifestările hematologice și clinice în leucoze oriz.

- *leucoza limfoblastă acută cu celule* (L_2) - celule în care raportul nucleocitoplasmatic al maturației nu este mărit. Celulele se caracterizează prin dimensiuni mari cu nucleu secționat și nucleole clar vizibile. La colorația frotiilor cu sudan, lipidele în citoplasma celulelor nu sunt identificate. La fel sunt negative și reacțiile citochimice la peroxidază și esterază. Glicogenul este repartizat în citoplasmă în formă de granule. Această formă se constată la adulți.

- *leucoza macrolimfoblastă acută cu celule* (L_3) - celule cu dimensiuni mari, cu nucleu oval și nucleole pronunțate. În celule se constată vacuolizarea citoplasmei. Această formă se constată la copii și la adulți.

Studierea marcherilor T și B de pe suprafața celulelor blaste a făcut posibilă clasificarea leucozei acute limfoblaste în următoarele forme:

a) forma tipică - reacționarea pozitivă la antiserul specific pentru leucoză limfoblastă acută;

b) forma celulară T - are marcheri pe suprafața limfocitelor T; c) forma celulară B - are Ig pe suprafața limfocitelor B;

d) forma celulară (0) - limfocite cu nucleotidtransferaza terminală.

Particularitățile specifice histochemice ale leucozei acute limfoblaste constă în faptul că în celulele blaste nu se determină peroxidaza, fosfolipaza, în schimb este caracteristică reacția pozitivă la glicogen, atașat în citoplasmă sub formă de granule în jurul nucleului. Este strict negativă reacția la mieloperoxidază și lipide. În sânge se constată anemie normocromă, crește viteza de sedimentare a eritrocitelor.

c) *Leucoza acută promielocitară*. În măduva osoasă se constată celule blaste atipice și foarte mulți promielociți și mielociți atipici. Citoplasma acestor celule e bogată în granulație de culoare violetă-brună, situată și pe nucleu. Granulația conține mucopolizaharide acide. Celulele acestei forme de leucoză conțin un număr mare de lizozomi. Citochimic se determină prin reacția pozitivă la peroxidază, fosfataza acidă, lipide, esteraza nespecifică. Glicogenul în citoplasmă e răspândit difuz.

d) *Leucoza acută monoblastă*. Se întâlnește rar, foarte puțin se deosebește de leucoza mieloblastă. În sângele periferic la bolnavii cu această leucoză se constată un număr mare de granulocite tinere. Celulele blaste au forma de bob cu multe nucleole în nucleu. Citochimic se determină prin reacția pozitivă la peroxidază, fosfataza acidă, esteraza nespecifică.

e) *Leucoza acută eritromieloblastă*. Se caracterizează prin hiperplazia celulelor seriei eritriode fără semne evidente de hemoliză. Celulele blaste provin din celula predecesoare mielopoietice. Prin aceasta se explică transformarea eritromielozei acute în cea mieloblastă, iar mai rar, și în cea mielomonoblastă. În sângele periferic se constată o anemie normo- sau hiper Cromă, fără reticulocitoză, în schimb în sânge se depistează leucocitopenie și trombocitopenie.

B. Leucozele cronice

Au o evoluție relativ mai benignă, masa celulară fiind constituită din celule diferențiate din toate etapele de maturație, dar cu o întârziere parțială a maturației. Acumularea de celule cu grad diferit de maturație, denotă persistarea mai îndelungată a fazei monoclonale.

După tipul de celule blaste depistate în sângele periferic se deosebesc: a) leucoza cronică mieloidă, b) leucoza cronică limfoidă, c) leucoză cronică monocitară, d) leucoză cronică megacariocitară, e) eritromieloză cronică, f) eritemia ș.a. (fig.18.).

a) *Leucoza cronică mieloidă* se caracterizează printr-un proces tumoral care afectează toate seriile măduvei osoase: granulocitară, monocitară, și eritrocitară. Procesul poate fi răspândit în ficat, splină iar în fazele avansate - în orice țesut. De menționat că în măduva osoasă are loc infiltrația difuză a țesutului gras cu elemente mieloidice, uneori se constată focare vaste de necroze, în splină și nodulii limfatici se constată atrofia țesutului limfatic, permanent are loc resorbția țesutului osos.

În sângele periferic se constată o leucocitoză neutrofilă pronunțată (10 000, 50 000, 100 000 leucocite/mm³). În fazele avansate leucoza mieloidă cronică capătă semne maligne: febra înaltă istovitoare, starea cașectică progresivă, dureri în oase, stare anemică pronunțată și slăbiciune. De regulă se constată mărirea în volum a splinei, mai rar a ficatului, sangerări, determinate de micșorarea numărului de plachete în sânge.

Cu toate că granulocitele se maturizează până la neutrofile segmentate, defectul aparatului cromozomial (scurtarea cromozomului în perechea 22 cu translocarea mai frecvent în perechea 9) conduce la micșorarea capacității fagocitare a leucocitelor, la schimbarea coraportului enzimelor în granulocite.

Un semn important în leucoza cronică mieloidă e prezența în formula leucocitară a întregului rând mieloid, începând cu celulele mieloblaste și terminând cu cele segmentate, procesul de maturație a granulocitelor fiind mai puțin dereglat în comparație cu cel din leucoza acută. În sângele periferic frecvent se constată creșterea numărului de eozinofile și bazofile - așa-numita asociație eozino-bazofilă.

Pentru leucoza cronică mieloidă este caracteristică nestabilitatea aparatului cromozomial al celulelor leucozice care conduce la apariția de celule noi, din clone noi, mai maligne.

În fazele avansate are loc transformarea formei monoclonale în cea policlonală.

b) *Leucoza cronică limfoidă* are la bază proliferarea neoplazică a celulelor limfoide din grupul limfocitelor B. Astfel, în leucoza cronică limfoidă, celulele-B își pierd capacitatea de a se diferenția în celule plasmatică, ceea ce conduce la reprimarea funcției de sinteză a imunoglobulinelor. Mai mult ca atât, are loc și creșterea masei limfocitare totale (acumularea de limfocite leucemice în sânge, măduva osoasă, ganglionii limfatici, splină cu mărirea în volum a acestor organe), ceea ce determină criteriile morfofuncționale de bază ale *leucozei limfoide cronice*.

Atipismul procesului limfoproiferativ poate fi explicat prin faptul că aceste limfocite leucozice funcțional se deosebesc mult de limfocitele normale, aparținând unei singure „colonii” celulare. Această populație monoclonală de celule leucozice intră în conflict cu populația normală de limfocite, care duce la scăderea numărului de limfocite normale, ceea ce determină

diversitatea de dereglări severe ale mecanismelor imune, din care cauză imunitatea umorală e reprimată considerabil, ceea ce explică apariția diverselor complicații.

Infiltrarea maduvei osoase cu limfocite leucozice și dezvoltarea reacțiilor autoimune, determina apariția insuficienței medulare (anemie, granulocitopenie și trombocitopenie). În cazuri grave țesutul mieloid din măduva osoasă poate fi substituit complet cu infiltrat leucemic limfocitar (*metaplazia*).

În sângele periferic se constată un număr mare de limfocite, fiind prezente și prolimfocite unitare, uneori și limfoblaști.

Foarte frecvent se atestă în frotiu așa-numitele *umbre Gumprecht*, care nu sunt altceva decât amprente nucleelor limfocitelor distruse la pregătirea frotiului. Măduva osoasă din punct de vedere histologic se caracterizează printr-o creștere difuză sau focară de limfocite.

În faza manifestă a leucozei poate să apară citoliza autoimună, mai cu seamă a eritrocitelor și trombocitelor cu dispariția reticulocitelor din sângele periferic și cu un procent foarte mic de eritrocariocite în măduva osoasă. Deci, leucoza cronică limfoidă poate fi diagnosticată în baza numărului mărit de limfocite în sângele periferic și instalării procesului limfoproliferativ în măduva osoasă.

Dacă are loc proliferarea masivă a celulelor limfoide care produc imunoglobuline M patologice cu infiltrarea acestora în măduva osoasă, splină și ganglioni limfatici, atunci e vorba de apariția așa-numitei *macroglobulinemiei primare Waldenstrom*,

caracterizată prin sindromul vâscos, încetinirea torentului sanguin, staza din vasele mici și sindromul hemoragic. Ultimul este cauzat de micșorarea coagulabilității apărută ca rezultat al funcției insuficiente a plachetelor, inhibitate de macroglobulina formată de limfocitele leucozice.

Leucoză cronică monocitară se caracterizează printr-un proces tumoral cu numărul foarte mărit de celule monocitare în măduva osoasă și sângele periferic. În frotiul sângelui periferic alături de monocitele mature se constată eritrocariocite și promonocite solitare. Semnul caracteristic al acestei forme e nivelul crescut al concentrației de lizozimă în sânge și urină, precum și reacția pozitivă la esteraza nespecifică.

Leucoza cronică eritromieloidă se caracterizează printr-un proces tumoral cu hiperplazia măduvei roșii a oaselor, prezența în sângele periferic a eritrocariocitelor, uneori și a promielocitelor, mielocitelor, eritroblaștilor și mieloblaștilor. Apare o anemie normocromă cu o creștere moderată a numărului de reticulocite în sângele periferic. În punctatul splinei se constată semne de metaplazie, un mare număr de eritrocariocite. Pentru leucoza cronică eritromieloidă este caracteristică reacția pozitivă la fosfataza acidă.

Leucoza cronică megacariocitară reprezintă un proces tumoral predominant al seriei megacariocitare. În sângele periferic se constată o hipertrombocitoză (800 000 – 1 000 000 trombocite/mm³), bazofilie și trombocite deformate. Uneori în ficat se poate constata infiltrația mieloidă și megacariocitară.

Leucoze cronice mieloid neidentificate. Alături de formele clasice ale leucozelor cronice există și un grup de leucoze cronice

care nu pot fi identificate specific. În aceste forme de leucoze se constată o hiperplazie mieloidă polimorfocelulară în măduva osoasă și o bazofilie cu un mecanism încă necunoscut.

31.3.2.5. Limfoamele

Limfoamele reprezintă un grup de tumori caracterizate prin proliferarea blastomatoasă locală a țesutului imfoid.

Deosebim limfoame Hodgkiniene și limfoame nonHodgkiniene

A. Limfoamele Hodgkiniene denumite și *boala Hodgkin (Limfogramulatoza)* se caracterizează printr-o proliferarea granulomatoasă cu prezența în infiltratele celulare din ganglionii limfatici a celulelor Shternberg - celule gigante cu semne de diviziune a nucleelor.

În celulele Shternberg se constată nuclee (în număr de 2-3), încongruate de o zonă de cromtină lucidă. La baza limfoamelor Hodgkiniene stă disfuncția limfocitelor T, apărută ca o reacție autoimună la stimularea oncogenă (virusul), iar dezvoltarea reacției de hipersensibilitate tardivă apare secundar.

Mărirea în volum a ganglionilor limfatici cervicali este una din primele manifestări clinice ale limfogramulatozei.

În faza 2-a a bolii, în procesul proliferativ sunt antrenați ganglioni limfatici atașați pe de o parte a diafragmului. În faza 3-ea – pe ambele părți ale diafragmului, iar în faza 4-a are loc răspândirea metastazelor și în organele nelimfoide.

B.Limfoamele nonHodgkiniene reprezintă tumorile de origine limfoidă și nelimfoidă precum și tumorile ganglionilor limfatici. Prezentăm 2 forme mai frecvent întâlnite.

Limfocitoamele – sunt tumori, constituite din limfocite mature și prolimfocite, provenite din populațiile celulare B și T. Tumoarea are o structura identică cu cea a ganglionilor limfatici. Limfocitoamele sunt considerate ca tumori benigne.

Limfosarcoamele - sunt tumori maligne, constituite din celule blaste ale seriei limfoide (limfoblaști și prolimfoblaști).

S-a dovedit că sistemul imun are importanță și în dezvoltarea limfoamelor nonHodgkiniene, întrucât aceste limfoame se pot constata la indivizii care timt îndelungat au fost supuși stimulării imunologice sau tratamentului imunodepresiv.

31.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul tromocitar

Modificările cantitative și calitative ale trombocitelor pot reflecta diverse devieri funcționale sau pot fi ca consecință a leziunilor sistemice în organele hematopoietice.

Schimbările reactive în sistemul tromocitar sunt însoțite de multiple perturbări ale activității vitale ale organismului fiind reprezentate fie prin *trombocitoză*, fie prin

trombocitopenie sau prin schimarea particularităților funcționale ale plachetelor (*trombocitopatii*). Uniori toate acestea variante patologice tipice pot fi asociate.

Trombocitul reprezintă element figurat (anucleat) al sângelui cu un grad înalt de diferențiere, având un rol important în hemostază.

Trombocitopoieza include mai multe etape în cursul carora celula „stem” medulară multipotentă se transformă în megacariocit matur.

Maturația megacariocitului cuprinde următoarele procese evolutive: *poliploidizarea nucleului, maturația citoplasmatică și eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului.*

Poliploidizarea nucleului, proces caracterizat prin endoreplicarea AND-lui nuclear. Procesul de poliploidizare reprezintă creșterea, lobularea și segmentarea masei nucleare până la aspectul caracteristic seriei megacariocitare. Procesul de maturație nucleară ia sfârșit odată cu dispariția nucleolului, fenomen care demonstrează tranziția de la megacarioblast la promegacariocit.

Maturația citoplasmatică, începe cu separarea de unități pretrombocitare prin intermediul unui sistem de membrane provenite din invaginarea membranei citoplasmatică. În afară de formarea și demarcarea unităților pretrombocitare, procesul de maturație citoplasmatică se caracterizează și prin apariția în granulele plachetare ε. depozite de glicogen.

Eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului se produce atunci, când maturația citoplasmei a atins stadiul final.

Procesul de maturație și eliminare trombocitară se desfășură ciclic, sub controlul *trombopoietinei* - factor molecular cu acțiune asemănătoare eritropoietinei. Există și factorul molecular splenic dotat cu activitate inhibitoare asupra trombopoietinei. Acest factor splenic reprimă sau acționează antagonist și competitiv asupra eritrocitopoiezei.

După eliberare, trombocitele tinere ajung în circulația sanguină unde, după 1—2 zile de viață, capătă caracterele morfologice și funcționale ale elementelor mature (*plachete circulante*). Circa 1/3 din trombocitele tinere sunt reținute în sinusurile splenice într-un pool stagnant înainte de a fi eliberate în circulația generală (*plachete stagnante*). O altă parte dintre trombocitele endovasculare sunt aderente la stomele endoteliului vascular (*plachete marginate, necirculante*).

S t r u c t u r ă. Placheta este dotată cu o membrană lipoproteică, pe suprafața cărei pot fi atașați diverși receptori: *glicoziltransferaza* receptor pentru collagen, receptori pentru ADP, serotonină, adrenalină etc. Stratul „pufos”, al membranei plachetare este format din glicoproteine și mucopolizaharide, pe care sunt adsorbite aminele biogene, factorii plasmatici ai coagulării (fibrinogenul, factorii V, VIII, IX, XI, XII), activatorii și inhibitorii fibrinolizei etc., care alcătuiesc așa-numita *atmosfera plasmatică periplachetară*.

În citoplasma plachetei deosebim două zone: a) zona centrală densă granulară - - *granulomerul*, și b) zonă periferică agranulară - *hialomerul*.

Granulele citoplasmice ale plachetelor reprezintă organite celulare individualizate:

granulele α, conțin fibrinogen, fosfolipide, enzime hidrolitice,

corpui denși, conțin factorul 4 trombocitar, factorul 5 trombocitar (serotonina), ATP, ADP și catecolamine;

granulele β, conțin enzimele care asigură glicoliza, și metabolismul energetic; reprezentând echivalentul mitocondriilor;

granulele γ, sunt echivalentul vacuolelor;

granulele δ, sunt echivalentul ribozomilor;

***granulele ε*, sunt rezervele de glicogen plachetar.**

În zona periferică a citoplasmei, o sistemă de microtubuli joacă rol de schelet plachetar. Microfilamentele răspândite în citoplasmă reprezintă expresia morfologică a *trombosteninei* - proteină cu proprietăți contractile, asemănătoare actomiozinei.

Citoplasma trombocitului delimitată de invaginări ale membranei, comunică cu suprafața celulei, realizând captarea din mediu a unor factori, de exemplu, a serotoninei și eliminarea altora în cursul reacției de eliberare a hemostazei primare.

Rolul fiziologic al trombocitelor constă în:

a) *asigurarea* hemostazei primare cu formarea trombului alb parietal;

b) *participarea* în hemostaza secundară (la timpul plasmatic) prin intermediul celor 9 factori plachetari;

În afară de hemostază, trombocitele mai posedă următoarele funcții:

c) *de protecție* a endoteliului vascular (plachetele încorporate în stomatele endoteliului posedă caracter protector);

d) *de transport* a substanțelor vasoactive (serotonina sanguină în întregime este transportată de trombocite);

e) *de eliberare* a factorilor chemotactici, bactericizi și de permeabilitate (de ex., în reacția inflamatorie).

31.4.1. Trombocitozele

Trombocitoză reprezintă o stare caracterizată prin creșterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (350 000 /mm³).

Trombocitozele pot fi divizate în reactive și sistemice.

Trombocitozele reactive pot fi atestate ca fenomene fiziologice în perioada premenstruală, postoperatorie (de exemplu, după extirparea splinei), în perioada de metastazare a tumorilor la oase, în sângerări etc.

Trombocitozele reactive nu se mențin timp îndelungat și, de regulă, sunt moderate. De menționat că trombocitoza poate fi mai pronunțată și atinge cifre mari după extirparea splinei. În astfel de condiții, trombocitoza poate fi periculoasă întrucât poate favoriza instalarea trombozei.

Trombocitozele sistemice pot să apară ca urmare a leziunilor sistemice ale organelor hematopoietice. Mai frecvent pot fi constatate în osteomieloscleroze, eritremie, leucoza mieloidă cronică și mielofibroză.

Cu toate că în aceste afecțiuni numărul de trombocite este foarte mare (uneori atinge câteva milioane/mm³), totuși sângerările apărute sunt legate de funcția inefectivă a trombocitelor leucemice.

31.4.2. Trombocitopeniile

Trombocitopenie reprezintă micșorarea numărului de trombocite mai jos de 100 000 - 150 000/mm³.

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

a) reprimării trombocitopoiezei,

b) distrugerii intense (lizei) a trombocitelor,

c) consumului exagerat de plachete sau

d) depozitării abundente a plachetelor în splină.

(a) *Reprimarea trombocitopeniei* conduce la apariția unei trombocitopenii absolute, determinată de perturbări ale maturației megacariocitelor. Dereglarea maturației poate fi cauzată de radiația ionizantă, de deficitul vitaminei B₁₂, sau acudului folic, de acțiunea unor preparate medicamentoase (de ex., a diureticelor tiazidice, de deficitul de factor stimulator al coloniilor megacariocitare etc.

(b) *Distrugerea intensă de plachete* poate să reflecte un conflict autoimun, de ex., *sindromul autoimun Werlghoff*. În aceste împrejurări, la bolnavi în sângele periferic se poate depista anticorpi antitrombocitari. Trombocitopenia poate fi atestată și în intoxicații, infecții, precum și la la nou-născuți în cazul în care autoanticorpii pătrunși prin placentă de la mamă produce așa-numita trombocitopenia nou-născuților.

(c) *Consumul exagerat de plachete* cu instalarea trombocitopeniei de consum se constată în prima fază a sindromului de coagulare intravasculară desimnată.

(d) *Depozitarea abundentă de plachete* în splină se atestă în diverse stări patologice asociate cu splenomegalia (de ex., în ciroza ficatului, hipertensiunea portală etc).

Mai frecvent trombocitopenia reprezintă o expresie a tulburării funcției aparatului megacariocitar (reținerea procesului de fragmentare a trombocitelor), constatată în purpura trombocitopenică - boala Werlghoff. În această boală numărul de trombocite scade foarte pronunțat (60 000/mm³ și mai jos), având un caracter stabil și progresiv. Trombocitele sunt mari în dimensiuni, au o formă atipică, citoplasma bazofilă și săracă în granulația specifică. Din punct de vedere funcțional trombocitele în boala Werlghoff nu sunt modificate ceea ce determină lipsa sângerării la bolnavii cu această maladie.

Este dovedit faptul că punctul critic de instalare a sângerării la acești bolnavi e scăderea numărului de trombocite mai jos de 30 000/mm³. Micșorarea numărului de trombocite în sângele periferic conduce la tulburarea coagulabilității sângelui, exprimată prin mărirea timpului sângerării și tulburarea retracției chiagului.

Trombocitopeniile sunt caracteristice și pentru stările hipo – și aplazice în măduva osoasă, apărute în formele grave ale leucozelor cronice mieloidă și limfoide mai cu seamă la bolnavii tratați cu preparate citostatice.

31.4.3. Trombocitopatiile

Trombocitopatie reprezintă o stare caracterizată prin dereglarea capacităților de adeziune, agregare și coagulare ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau defecte stabile structurale și biochimice ale plachetelor.

Unul din aceste defecte e dereglarea eliberării din plachete a ADP-ului, tromboplastinei (FP₃) și serotoninii plachetare (FP₅).

Un alt defect constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP. Micșorarea capacității de agregare poate fi cauzată și de patologia organitelor plachetare (granulelor alfa, corpiilor denși plachetari etc). Astfel se micșorează capacitatea de adeziune și agregare plachetară. *Vezi și Sindroamele hemoragice* în capitolul "Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant".

32. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI FLUIDOCOAGULANT

32. Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant

32.1 Hipercoagularea. Sindromul trombotic

32.1.1. Tromboza

32.1.2. Sindromul trombotic

32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea

32.2.5. *Sindroame hemoragice datorite activării exagerate a sistemului fibrinolic.*

32.2.6. *Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării.*

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

Echilibrul fluidocoagulant reprezintă o integralitate de procese fiziologice, care pe de o parte asigură fluiditatea sângelui (funcția de autoconservare), iar pe de altă parte preîntâmpină sau chiar stopează sângerarea din arborelul vascular în caz de lezare a acestuia.

Echilibrul fluidocoagulant este asigurat de o diversitate de procese fiziologice și biochimice foarte complicate, dar mai cu seamă de funcționarea armonioasă a *hemostazei fiziologice, sistemului anticoagulant și celui fibrinolic.*

Hemostaza fiziologica reprezintă o complexitate de fenomene interdependente suprapuse în timp (adeziunea, agregarea reversibilă, agregarea ireversibilă, metamorfoza vâscoasă și coagularea propriu-zisă) ce realizează formarea chiagului cu sistarea sângerării.

Sistemul anticoagulant. Coagularea declanșată, fiind un proces fermentativ ar trebui să asigure transformarea întregii cantități de fibrinogen în fibrină. Totuși, aseasta nu se întâmplă datorit faptului că există sistemul anticoagulant cu inhibitorii săi reprezentați de antitrombochinaze care împiedică formarea trombinei și antitrombine care, după formarea chiagului, adsoarbe restul de trombină, totodată transformând-o în forma neactivă, ceea ce împiedică procesul de formare a chiagului în afara zonei leziunii vasului.

Sistemul fibrinolitic reprezintă o totalitate de reacții care participă la dizolvarea surplusului de cheag (polimerului insolubil de fibrina), devenit inutil după oprirea hemoragiei. De menționat că sistemul fibrinolitic nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrității vaselor (în acest loc fibrinoliza este blocată), mai mult ca atât, odată cu finalizarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării chiagului în întreaga circulație sanguină.

Aceste procese biochimice, reprezentând „cascade enzimatice” antagoniste cu participarea diversilor factori celulari, tisulari și moleculari, specifici și nespecifici cu acțiune catalizatorie, activatorie și inhibitorie, se desfășoară în mod continuu, la un nivel cantitativ perfect echilibrat, realizând echilibrul fluidocoagulant.

De menționat că hemostaza și fibrinoliza în condiții fiziologice au caracter protector. Temporar poate predomina unul dintre aceste 2 procese, pentru ca ulterior să predomine celălalt cu reechilibrarea raportului normal dintre ele. De ex., răspunsul hemostatic la un traumatism vascular sau cel trombolitic la formarea unui microtrombus.

Hemostaza fiziologică include *hemostaza primară*, la care iau parte vasele și trombocitele, realizând oprirea temporară a sângerării prin intermediul formării trombusului plachetar parietal ireversibil și *hemostaza secundară sau coagularea propriu-zisă*, efectuată de factorii plasmatici ai coagulării.

Hemostaza primară reprezintă prima etapă în procesul trombogenezei. Cauzele principale sunt : lezarea integrității peretelui vascular, modificările fizico-chimice ale sângelui și încetinirea curentului sanguin.

Această etapă dinamică include așa-numitul *mecanism* sau “*timpul vasculoplachetar*” care realizează stoparea sângerării din vasele microcirculatorii.

Mecanismul vascular începe cu leziunea apărută la nivelul peretelui capilar, care produce în mod reflex *spasmarea* acestuia, mediată de mediatorii vasoactivi (serotonină, adrenalina, noradrenalina) cu încetinirea circulației în această zonă secționată, fapt ce favorizează reducerea lumenului vascular cu diminuarea debitului sanguin și încetinirea circulației sanguine - condiții necesare pentru oprirea sângerării. Imediat după spasmul vascular se include *mecanismul plachetar* cu declanșarea adeziunii trombocitelor la colagenul descoperit în locul leziunii peretelui capilar. Întrucât ambele mecanisme sunt succinte și intercalate, în unele surse literare se descriu ca un singur mecanism - *mecanismul vasculoplachetar*, caracterizat prin adeziunea și agregarea plachetară.

Adeziunea – capacitatea plachetelor de a se alipi la suprafețe străine (la colagen). În primul rând aceasta se datorește faptului că în locul leziunii colagenul își schimbă potențialul electric, în al doilea rând, glicoziltransferaza de pe suprafața membranei plachetare se unește cu grupele glicozile nesaturate a colagenului (se instalează mecanismul biochimic al adeziunii plachetare). De menționat faptul că adeziunea plachetară poate fi efectivă numai în prezența factorului Willebrand (o parte din molecula proteică complexă a f.VIII plasmatic). În rezultatul adeziunii are loc creșterea activității fosfolipazei plachetare care produce eliberarea *acidului arahidonic* din fosfolipidele membranei trombocitare. Prin intermediul ciclooxigenazelor plachetare acidul arahidonic se transformă în endoperoxizii PGG₂ și PGH₂, care, la rândul lor formează prostaglandinele PGE₂, PGD₂, prostaciclina (PGI₂) și tromboxanii TxA și TxB. PGG₂ excită elementul contractil al plachetei (trombostenina). În rezultatul contracției trombosteninei se produce *prima ieșire plachetară* cu eliberarea din plachete a PGG₂, corpiilor denși ce conțin ADP, factorului plachetar (Fp₄) etc., care, la rândul lor, inițiază procesul de agregare plachetară.

Agregarea. Sub acțiunea ADP, PGG₂, PGF₂, tromboxanei A₂, Fp₄ și Fp₅ treptat trombocitele se alipesc între ele formând un chiag plachetar parietal, procesul fiind denumit *agregare primară reversibilă*.

În rezultatul agregării primare are loc o serie de modificări fizico-chimice ale trombocitelor, cunoscute sub denumirea de *metamorfoză vâscoasă plachetară*, caracterizată prin formare de pseudopode, prin dezintegrări, agregări

și formări de conglomerate ale trombocitelor, la care participă și o mică cantitate de trombină formată pe calea extrinsecă, procesul fiind denumit *agregare secundară* cu formarea de *tromb alb parietal ireversibil*. Mai mult ca atât, *metamorfoză vâscoasă* conduce și la mărire foarte pronunțată a permeabilității membranei plachetare cu pătrunderea excesivă a Ca^{++} plasmatic în plachete ceea ce conduce la activarea ATP-zei cu scindarea ATP-lui și formarea de energie. Toate acestea împreună induc o contracție puternică a trombosteninei, în urma căreia are loc expulzarea din plachetă a întregului cromomer cu ieșirea tuturor factorilor plachetari: Fp₁, Fp₂, Fp₃, Fp₆, Fp₇, Fp₈, Fp₉, procesul fiind denumit *a doua ieșire plachetară*. Aceasta din urmă constituie *atmosfera plachetară* – factor necesar pentru declanșarea următoarei etape a hemostazei – *coagulării propriu-zise sau “timpului plasmatic”, denumită și hemostaza secundară*.

Hemostaza secundară (*mecanismul plasmatic*) sau coagularea fermentativă propriu – zisă include următoarele faze:

- a) activarea tromboplastinei,
- b) transformarea protrombinei în trombină sub acțiunea tromboplastinei,
- c) transformarea fibrinogenului în fibrină sub acțiunea trombinei.

Activarea tromboplastinei (a) și transformarea protrombinei în trombină (b) sub acțiunea tromboplastinei se realizează pe două căi:

calea extrinsecă - calea mai rapidă de activare a tromboplastinei care durează (30 – 40 secunde). Ea cuprinde următoarele procese enzimatice:

- 1) f.III + f.VII + cefalina + ionii de Ca^{++} = PI-1 (produsul intermediar - I),
- 2) PI-1---->f.X = f. Xa,
- 3) f.Xa + cefalina = PI-2 (produsul intermediar - 2),
- 4) PI-2 + f.V = Tromboplastina activă.
- 5) Tromboplastina activă transformă protrombina în trombină.

Astfel, complexul format din factorul Xa, V, + cefalina + Ca^{++} nu-i altceva decât o cantitate redusă de tromboplastină activă (*protrombinază*), generată pe această cale.

Sub acțiunea acestei cantități reduse de tromboplastină activă din protrombină se formează și o mică cantitate de trombină în zona leziunii

vasculare, determinând astfel metamorfoza vâscoasă a trombocitelor cu formarea *trombului alb parietal ireversibil*.

Așadar, trebuie de menționat că *trombina* formată pe calea extrinsecă practic nu ia parte la transformarea fibrinogenului în fibrină, ultima fiind realizată pe calea intrinsecă.

- calea intrinsecă - calea de activare a tromboplastinei care decurge cu mult mai încet (5-10 minute), întrucât ea reprezintă o suită de procese enzimatice catalizate în cascadă. Mecanismul de activare a factorului X și formarea tromboplastinei active pe această cale se realizează cu participarea factorilor plasmatici XII, XI, IX, VIII, , V, F_{3p} și ionii de Ca^{++} . Ea cuprinde următoarele procese enzimatice:

- 1) f. XIIa + f.XI + F_{3p} + f. Fletcher + f. Fitzgerald = PAC(produsul activării de contact)
- 2) PAC ----> f.IX = f.IXa,
- 3) f.IXa + f.VIII = PI-1 (produsul intermediar - I),
- 4) PI-1--->f.X = f.Xa,
- 5) f.Xa + F_{3p} = PI-2 (produsul intermediar - 2),
- 6) PI-2 + f.V = Tromboplastina activă (*protrombinaza*).

Pe calea intrinsecă, tromboplastina activă acționând asupra protrombinei o transformă în 4 molecule de trombină, pe când pe calea extrinsecă se formează numai 2 molecule de trombină.

c) Transformarea fibrinogenului în fibrină sub acțiunea trombinei. Procesul cuprinde următoarele etape:

- formarea monomerilor de fibrină,
- polimerizarea monomerilor de fibrină,
- stabilizarea polimerului de fibrina,
- sinereza și
- retracția chiagului.

Formarea monomerilor de fibrină este catalizată de trombină cu eliminarea a patru fragmente peptidice (fibrinopeptizii A și B).

Polimerizarea se realizează la început longitudinal, iar mai apoi transversal cu participarea F_{5p} (serotoninei plachetare). Rezultatul final al polimerizării monomerilor de fibrină constă în formarea polimerului de fibrină solubilă în soluția de uree 5M, fiind denumită *fibrina “s”*.

Stabilizarea polimerului de fibrină are loc sub acțiunea factorului XIIIa, care face ca polimerul de fibrina să devină mai rezistent la diverse acțiuni mecanice, întrucât în urma procesului de stabilizare are loc formarea *fibrinei* "i" (fibrina insolubilă în soluția de uree 5M).

Sinereza este următoarea etapă, care include procesul de condensare a fibrinei prin eliminarea treptată a apei din spațiile intermoleculare ale gelului. În urma acestui proces, chiagul fibrinos se micșorează în volum, în schimb devine mai omogen și mai rezistent.

Retracția reprezintă etapa finală în formarea cheagului de fibrină caracterizată prin eliminarea nu numai a apei, dar și a serului cuprins între fibrele fibrinei. În procesul de retracție o importanță deosebită are trombostenina plachetară care asigură scurtarea și apropierea fibrelor de fibrină, atribuindu-le cheagului o creștere pronunțată a rezistenței la acțiuni mecanice chimice și chiar la cele enzimatice - proprietăți ce determină o hemostază eficientă și stabilă.

Astfel, coagularea declanșată, fiind un proces fermentativ ar trebui să asigure transformarea întregii cantități de fibrinogen în fibrină. Totuși, aceasta nu se întâmplă datorită faptului că există sistemul anticoagulant și cel fibrinolitic care mai întâi de toate nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrității vaselor (în acest loc sistemul fibrinolitic este blocat), mai mult ca atât, odată cu finalizarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării chiagului în întreaga circulație sanguină.

Sistemul anticoagulant cuprinde anticoagulanții primari și un șir de inhibitori ai procesului de coagulare.

A) Anticoagulanții primari sau circulanți sunt: antiprotrombinaza și antitrombinele. Antiprotrombinaza este unică în sânge și acționează specific doar asupra tromboplastinei active, iar antitrombine sunt 4.

1. **Antitrombina I (AT I)** reprezintă fibrina propriu-zisă care, după formarea chiagului, adsorbă restul de trombină, transformând-o în formă neactivă, ceea ce împiedică formarea trombusului în afara zonei afectate a vasului.

2. **Antitrombina II (AT II)** – reprezintă o proteină plasmatică care formează un complex ireversibil cu trombina, inactivând acțiunea acesteia. AT II constituie aproximativ 25% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei).

3. **Antitrombina III (AT III)** reprezintă principala proteină plasmatică în mecanismul de inactivare a trombinei. Ea constituie 75% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei. Inactivarea trombinei se produce în prezența fibrinogenului. În cazul în care AT III acționează de sine stătător, procesul de inactivare a trombinei se produce încet, iar în prezența heparinei procesul de inactivare e practic momentan, deoarece AT III este denumită și cofactor al heparinei.

Mecanismul de inactivare a trombinei prin intermediul AT III constă în formarea unui complex ireversibil dintre molecula de trombină și cea a AT III. Acest proces ireversibil este datorat legăturii chimice între centrul activ al trombinei - *serină* și centrul activ al AT III - *arginină*, activată de heparină. De menționat, că heparina, posedă și acțiune inhibitoare asupra procesului de adeziune a plachetelor prin intermediul măririi potențialului negativ al acestora, ceea ce conduce la o întârziere, la o încetinire a hemostazei vasculoplachetare. AT III posedă acțiune inhibitorie și asupra factorilor plasmatici ai hemostazei: VII, IX, X, XI, XII, kalicreinei și plasminei.

4. **Antitrombina IV (AT IV)** corespunde produșilor degradării fibrinei (PDF) - mono- și dipeptizii, formați în urma activării sistemului fibrinolitic care, acționând asupra monomerilor de fibrină, conduc la blocarea polimerizării acestora, împiedicând transformarea fibrinogenului în fibrină.

B) Antifactorii reprezintă inhibitori patologici, formați ca rezultat al mecanismelor imune. De ex., antifactorul VIII și antifactorul IX constatați respectiv în hemofilia A și B. Acești antifactori se pot forma în urma transfuziilor repetate, îndelungate de concentrate plasmatică cu F VIII sau IX. Antifactorii pot fi și:

- inhibitorii activării protrombinazei (*antifactorii XII, XI, IX, VIII, VII,*),
- inhibitorii activării protrombinei (*antifactorii V, X,*),
- inhibitorii transformării fibrinogenului în fibrină etc.

Sunt determinați și antifactori la tromboplastină, la F III, F IX, XII, XIII etc. Acțiune anticoagulantă posedă și așa-numita proteina-C care deprimă activitatea factorilor plasmatici (F.V și F.VIII).

Sistemul fibrinolitic. Fibrinoliza poate fi fiziologică și patologică.

Fibrinoliza fiziologică este un proces fiziologic, declansat de fibrinogeneza fiziologică strict localizată cu disoluția chiagului și degradarea enzimatică a surplusului de fibrină, finalizând astfel procesul de hemostază fiziologică.

Fibrinoliza patologică reprezintă o generalizare a reacției fibrinolitice apărută în urma indadării organismului cu activatori, în condițiile în care mecanismele inhibitoare devin insuficiente atât cantitativ cât și calitativ. Astfel, plasmă circulantă își exercită foarte pronunțat activitatea enzimatică, determinând apariția unui sindrom *proteolitic* deosebit de grav.

Componentul principal al sistemului fibrinolitic este *plasmă* (fibrinolizina), dotată cu o puternică acțiune de hidrolizare asupra fibrinogenului și fibrinei, factorilor de coagulare V, VIII, IX și protrombinei.

Plasmă se formează din precursorul inactiv al plasminei (*plasminogenul*) sub acțiunea activatorilor tisulari și celor plasmatici.

Activatori plasmatici pot fi: f.XIIa, urochinaza, streptochinaza și C1q.

Activatorii tisulari ai sistemului fibrinolitic sunt prezenți în toate țesuturile, dar într-o cantitate mai mare se constată în uter, rinichi, prostată, plămâni, ganglionii limfatici. Sursa principală de fibrinohinaze este endoteliul vascular.

Inhibitorii procesului de fibrinoliză sunt antifibrinokinazele, inhibitorii proteazelor (contricalul), precum și complexul heparină-antitrombină.

Procesul fibrinolizei cuprinde două etape:

- a) activarea plasminogenului cu conversiunea lui în plasmă activă și
- b) degradarea proteolitică a fibrinei.

a) Activarea plasminogenului cu declanșarea procesului de fibrinoliză poate fi cauzată de: stresul fizic și psihic, hipoxia și necroza celulară și tisulară, staza venoasă, traumatismele vasculare, toate stările însoțite de o hipersecreție de catecolamine, mediatorii chimici, amine biogene etc.

b) Degradarea fibrinei are loc prin intermediul acțiunii plasminei asupra moleculei de fibrină sau de fibrinogen degradând-o într-o serie de polipeptizi, denumiți produșii de degradare ai fibrinei (PDF).

Procesul de dezintegrare a fibrinei parcurge în 3 etape.

În prima etapă de la fibrină se desprind două segmente mici din lanțul α și două segmente din lanțul β . Rămâne un segment mare denumit fragmentul X.

În etapa II-a de la fragmentul X se disprinde fragmentul D și rămâne fragmentul Y.

În etapa III-ea de la fragmentul Y se disprind fragmentele E și D.

Astfel, dintr-o moleculă de fibrinogen consecutiv se formează cinci fragmente (X, Y, E, 2D), denumite *produșii de degradare ai fibrinei* (PDF).

Este dovedit faptul că activarea moderată a sistemului fibrinolitic totdeauna este însoțită de o intensificare a procesului de coagulare. Dacă însă are loc o activare pronunțată și de lungă durată a activității fibrinolitice, aceasta din urmă, din potrivă, produce o hipocoagulare pronunțată. Acest mecanism este foarte complicat și se referă la toate fazele procesului de coagulare.

De ex., produsul de dezintegrare a fibrinei din prima etapă (*fragmentul X*) împiedică formarea protrombinazei, iar *plasmă* distruge factorii plasmatici V și VIII, ceea ce duce la blocarea formării trombinei.

Produsul de dezintegrare a fibrinei din etapa II-a (*fragmentul Y*) inhibă transformarea fibrinogenului în fibrină.

Produșii de dezintegrare a fibrinei din etapa III-a - *fragmentele D* inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină, *fragmentul E* inhibă agregarea plachetară, iar *plasmă* are acțiune litică și asupra fibrinogenului, ceea ce în ansamblu împiedică toate fazele trombogenezii. De menționat că fragmentele X și Y sunt mai active decât D și E.

În condiții patologice sub acțiunea diverselor cauze se pot constata următoarele dezechilibre între procesele de fibrinoformare și fibrinoliză:

- a) declanșarea procesului de *hipercoagulare*, *sindromului trombotic*, cu formarea sporită de fibrină (trombusul se formează și în vasele nelezate),
- b) declanșarea *sindroamelor hemoragice*, apărute ca rezultat al procesului de *hipocoagulare* (trombusul nu se formează și sângerarea nu se oprește), sau ca rezultat al *fibrinolizei secundare* (trombul format ușor este distrus și sângerarea se restabilește).
- c) asocierea paradoxală a trombozelor și hemoragiilor cu declanșarea *sindromului trombohemoragic*, denumit și *coagulopatie prin consum*, sau *coagularea intravasculară diseminată (CID)*.

32.1 Hipercoagularea. Sindromul trombotic

Starea de hipercoagulabilitate este determinată de mai multe mecanisme:

- a) *creșterea concentrației de procoagulanți în sânge* (de ex., se atestă în diverse patologii însoțite de concentrații mari în sânge a catecolaminelor și

glucocorticoizilor care, la rândul lor, pot conduce la sporirea sintezei de fibrinogen și protrombină. Se constată și în septicemie, în sindromul comprimării îndelungate a țesuturilor moi, combustii masive cu ieșirea abundentă a tromboplastinei tisulare, sau în stările însoțite de hemoconcentrație cu creșterea numărului de trombocite și ieșirea din acestea a factorilor plachetari;

b) surplusul de activatori ai factorilor coagulării, apărut de ex., în caz de șoc, septicemie, combustii etc.;

c) micșorarea concentrației sau oprimarea activității anticoagulanților (de ex., deficitul antitrombinei III, proteinei C și S, apărut în insuficiența hepatică, deficitul de heparină în hiperlipoproteinemii etc.);

d) micșorarea concentrației sau oprimarea activității factorilor fibrinolitici (de ex., deficitul de plasminogen, sau surplusul de antiplasmine care inhibă procesul fibrinolitic).

E știut faptul că în condiții fiziologice există un echilibru foarte fin între sistemul hemostatic pe de o parte și cel fibrinolitic și anticoagulant pe de altă parte.

Dezechilibrul între aceste procese duce la:

instalarea *trombozei (sindromul trombotic)*, sau la apariția diverselor *sindroame hemoragice*.

32.1.1. Tromboza

Tromboza reprezintă un proces fiziologic, caracterizat prin formarea în timpul vieții pe pereții vaselor sanguine și ai cordului a unui conglomerat solid din elementele figurate ale sângelui și din fibrina stabilă și orientat în vederea sistării hemoragiei și restabilirii integrității pereților vasculari.

Permanent în organism are loc formarea de microtrombi ca un proces compensator orientat, spre stoparea hemoragiei din vasele microcirculatorii fără a obtura lumenul asectora. Dacă, însă, formarea locală de trombi este excesivă, atunci tromboza poartă caracter patologic, manifestat prin obturarea cu trombi a vaselor din zona respectivă.

Nu trebuie de confundat noțiunea de tromb cu chiagul sanguin. În primul rând, trombul reprezintă o formațiune mai solidă și este foarte bine fixat pe peretele vasului, fiind rezultatul hemostazei primare și celei secundare. Chiagul

sanguin, în comparație cu trombul, e slab fixat pe pereții vaselor sau se mișcă liber în vase, fiind rezultatul numai al hemostazei secundare. În al doilea rând, trombul se formează numai în timpul vieții și numai în vasele sanguine, iar chiagul se formează și în cavități, și *post-mortem*, și *in vivo*, și *in vitro*.

Etiologia și patogenia. Factorii cauzali ai trombozei sunt descriși încă în secolul trecut sub așa-numita *triada lui Virchow*.

1) *Leziunea endoteliului vascular*. Se produce sub acțiunea agenților fizici (trauma mecanică, curentul electric), chimici (clorura de sodium, de fier, de mercur etc.) și biologici (endotoxinele microorganismelor cu leziunea de origine inflamatorie sau metabolică).

Leziunea endotelului vascular este considerată ca factor primordial în declanșarea trombozei, pentru că ea inițiază activarea locală a factorilor „de contact”, condiționează creșterea adeziunii plachetare, apărută ca rezultat al dezgolirii fibrelor de collagen în zona leziunii, contribuie la ieșirea tromboplastinei tisulare care, în mod accelerat, pe calea extrinsecă, în prezența factorilor VII, V și X., este convertită în tromboplastina activă.

În zona lezată a vasului protrombina, sub acțiunea tromboplastinei active, este transformată în trombină care întreține agregarea ireversibilă a plachetelor. Totuși, trebuie de subliniat că sub noțiunea de lezare a peretelui vascular se are în vedere nu numai lezarea mecanică a acestuia dar chiar și activarea endotelului vascular, de ex., în septicemie și diferite forme de șoc, factorul necrozei tumorale poate activa trombogeneza și coagularea fără alterarea vaselor. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiții are loc micșorarea rezistenței trombocitare și inducția vâscoasă la nivelul endoteleocitelor și trombocitelor. Mai mult ca atât, se presupune că alterarea vasului poate provoca tromboza și fără ceilalți factori ai triadei lui Virchow.

A Гайтон, 1989 a demonstrat că, în cazul în care are loc predominarea factorilor hemostatici, alături de o stază sanguină îndelungată, formarea chiagului se produce și fără lezarea vasului. Este clar că în astfel de circumstanțe sunt incluse mecanismele coagulării, dar nu ale trombogenezei.

2) *Încetinirea curentului sanguin (staza venoasă)* este un factor secundar al trombogenezei care favorizează procesul de coagulare prin intermediul hipoxiei, produșilor intermediari, acidozei locale, agregării

trombocitare și eritrocitare etc. Acest factor este mai important în apariția trombozelor postoperatorii în venele membrelor inferioare.

3) *Factorii sanguini plasmatici și celulari* sunt la fel factori secundari ai trombozei care, prin creșterea concentrației lor în sânge, pot determina hipercoagularea.

Deosebim tromb alb, roșu și mixt.

Trombul alb parietal este format în urma procesului de adeziune și agregare a trombocitelor și leucocitelor, mai frecvent întâlnit în artere, conține o cantitate minimă de fibrină și nu conține eritrocite, este predestinat pentru stoparea hemoragiei din vasele microcirculatorii.

Trombul roșu este constituit din eritrocite cuprinse în filamentele de fibrină, formată în cantități mai mari în faza hemostazei secundare, se formează mai repede și mai frecvent în vene, este predestinat pentru oprirea hemoragiei din vene și artere.

Trombul mixt rezultă în cazul în care procesul de formare a trombului a fost întrerupt de mai multe ori cu alternarea hemostazei primare și celei secundare, trombi fiind constituiți din straturi albe și roșii. E știut faptul că formarea de trombi în vene se constată mai frecvent decât în artere și se explică aceasta prin faptul că circulația sanguină în vene e mai înceată, ceea ce favorizează procesele fermentative ale hemostazei. В. Шанин (1996) consideră că una din cauzele incidenței mărite a trombozei în vene constă și în faptul că venele sunt lipsite de receptori pentru endorfine – reglatori endogeni contrapuzi diverșilor factori cu acțiune trombogenă asupra vaselor.

Consecințele trombozei.

Gradul de obturare a lumenului vasului în mare măsură va determina severitatea perturbărilor apărute în tromboză. Obturarea arterelor va conduce la formarea trombului în artere și apariția *ischemiei* cu toate consecințele ei. De exemplu, la obturarea rapidă a arterelor are loc apariția infarctului. În cazul în care ischemia se desfășură mai îndelungat are loc dezvoltarea circulației colaterale, ceea ce împiedică apariția proceselor distrofice.

Obturarea venelor va conduce la formarea trombului în vene și la instalarea stazei venoase. Dacă vena este inflamată, iar trombul este intravenos

și aderent la vas e vorba de așa-numita *tromboflebită*. Dacă, însă, vena este neinflamată, atunci trombul aderă parțial la vas, procesul fiind denumit *flebotromboză* în care trombul format are o marcată tendință emboligenă.

Rezoluția trombusului. Trombusul se poate solda cu următoarele consecințe:

1. *Organizarea trombusului*, caracterizată prin substituirea trombusului cu țesut conjunctiv și trainic fixat în vas. Gradul de dereglare a circulației sanguine va depinde de diametrul trombusului și al vasului și de locul unde el a fost format.

2. *Transformarea trombusului în embol.*

Trombusul desprins de la vas este transportat cu curentul sanguin în alte regiuni unde poate obtura vasele respective și produce tulburări locale ale circulației sanguine.

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

4. *Ramolimentul purulent al trombusului.* Infectarea trombusului poate declanșa inflamația purulentă. De la tromb se vor desprinde particule mici cu transformarea acestora în tromboemboli care pot obtura vasele cu diametru mic, mai mult ca atât, ei vor contribui la diseminarea microorganismelor în diverse organe și țesuturi.

5. *Resorbția trombusului* duce la restabilirea circulației sanguine.

32.1.2. Sindromul trombotic reprezintă o hipercoagulabilitate severă cu extinderea procesului hemostatic din zona lezării vasculare locale, provocat fie de un exces al mecanismelor hemostatice, fie de o deficiență a mecanismelor fibrinolitice și anticoagulante.

Starea de hipercoagulabilitate se constată la mărirea concentrației de trombină, tromboplastină, de fibrinogen, factorilor XII, XI, VIII, V etc., la fel ca și în cazul în care are loc creșterea numărului de *trombocite* peste 400.000/mm³ sânge. Mai frecvent o astfel de hipercoagulabilitate se poate instala în toate procesele patologice însoțite de hemoconcentrație.

Hipercoagularea poate fi declanșată și la administrarea îndelungată de preparate medicamentoase, de exemplu, a catecolaminelor, prostaglandinelor $F_{2\alpha}$, E_2 , care stimulează agregarea plachetară.

Uneori hipercoagulabilitatea se poate instala chiar la tratarea trombozelor. De exemplu tratarea fectuată timp îndelungat cu heparină duce la micșorarea cantității de antitrombină III, iar tratarea îndelungată cu preparate fibrinolitice, determină micșorarea cantității de plasminogen. În aceste situații hipercoagulabilitatea apare ca rezultat al insuficienței sistemului anticoagulant și celui fibrinolitic, situație întâlnită frecvent în ateroscleroză, boala hipertonică, infarct miocardic, stres îndelungat etc.

Astfel, trauma operatorie, complicațiile respiratorii și hemodinamice, apărute în timpul intervențiilor chirurgicale, pot fi considerate ca factori de risc în instalarea stării de pretromboză.

Indicii caracteristici pentru starea de pretromboză:

- scurtarea timpului de coagulare,
- scurtarea timpului de recalcifiere (*timpul Howell*)
- creșterea toleranței plasmei la heparină,
- creșterea concentrației de fibrinogen în sânge
- mărirea indexului protrombinic,
- micșorarea activității fibrinolitice a sângelui etc.

32.2. HIPOCOAGULAREA. SINDROAMELE HEMORAGICE

Starea de hipocoagulabilitate poate fi determinată de mai mulți factori prin diverse mecanisme: micșorarea concentrației în sânge a procoagulanților, sinteza insuficientă sau calitativ modificată a procoagulanților, activarea exagerată a sistemului anticoagulant sau(și) activarea exagerată a sistemului fibrinolitic. Hipocoagulabilitatea determinată de aceste mecanisme se manifestă prin tendința către sângerări repetate care pot să apară în urma unor leziuni neînsemnate (înțepături, tăeturi, lovituri etc.), fenomenul fiind denumit *sindrom hemoragic*. În cazul în care aceste sângerări se repetă foarte frecvent procesul poartă denumirea de *diateze hemoragice*. În dependență de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice se pot clasifica în 5 grupe mari:

1. Sindroamele hemoragice determinate de alterări structurale și perturbări funcționale ale vaselor din sectorul microcirculației, denumite *vasculopatii* sau *purpure vasculare*.

2. Sindroame hemoragice determinate de micșorarea numărului de plachete sau de modificări calitative ale acestora, respectiv denumite *trombocitopenii și trombocitopatii*.

3. Sindroame hemoragice apărute ca rezultat al carenței de factori ai coagulării denumite *coagulopatii*.

4. Sindroame hemoragice determinate de un exces în circulație a anțicoagulanților.

5. Sindroame hemoragice datorite unei activități fibrinolitice excesive denumite *sindroame fibrinolitice*.

În dependență de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice pot fi de origine vasculoplachetară și plasmatică. Primele două grupe de sindroame hemoragice (vasculopatiile, sau purpurele vasculare, trombocito-peniile și trombocitopatiile) formează așa numitele sindroame hemoragice de origine vasculoplachetară, iar grupele 3, 4, 5 – sindroame hemoragice de origine plasmatică.

Foarte rar sindroamele hemoragice apar ca rezultat al deficienței unui singur factor (de ex., defectul peretelui vascular în purpura Henoch-Schonlein). De cele mai multe ori sindroamele hemoragice sunt determinate de o deficiență a mai multor factori (de ex., insuficiența de factori ai coagulării, trombocitopenia și creșterea fragilității vasculare determină sindroamele hemoragice din bolile cronice hepatice).

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.

Vasculopatiile sau purpurele vasculare reprezintă sindroame hemoragice determinate de alterări structurale și perturbări funcționale ale peretelui vascular, factorii plachetari și cei plasmatici fiind, de regulă, nemodificați.

Etiologia și patogenia. Vasculopatiile după etiologie pot fi ereditare sau dobândite. Acțiunea patogenă fie a factorilor ereditari, fie a altor factori nocivi produc tulburari trofice la nivelul peretelui vascular, de obicei, ale capilarelor,

determinând creșterea permeabilității acestora, cu instalarea sindromului hemoragic.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.

Trombocitopeniile reprezintă sindroame hemoragice, apărute prin deficit de plachete fie ca rezultat al trombocitopeniei insuficiente, fie ca rezultat al distrucției sau al consumului mărit al acestora.

Trombocitopenia poate să fie de origine primară caracterizată prin formarea insuficientă de plachete ca rezultat al tulburării funcției aparatului megacariocitar al măduvei osoase de ex., în hipo- sau aplazia medulară cu cauze concret determinate ca: acțiunea radiațiilor ionizante, invaziei leucemice (de ex., în leucemii), acțiunea izotopilor radioactivi, virusurilor etc.

În unele circumstanțe trombocitopenia insuficientă poate să apară și ca rezultat al deficitului de factori necesari în maturarea celulară (de ex., deficitul de vitamină B₁₂, acid folic etc.) cu formarea insuficientă nu numai a plachetelor dar și a celulelor celorlalte serii celulare din măduva osoasă.

Trombocitopenia poate să fie de origine periferică caracterizată prin micșorarea numărului de plachete în sângele periferic și apărută ca rezultat al distrugerii exagerate a plachetelor fie prin mecanism imunologic, fie prin sechestrarea plachetelor și distrugerea acestora la nivelul splinei cu instalarea *hipersplenismului*. În alte cazuri, trombocitopenia poate să apară ca rezultat al unui consum exagerat de plachete (de ex., în sindromul de coagulare intravasculară diseminată), sau în urma pierderii trombocitelor (de ex., în hemoragii severe).

De regulă, mecanismul imun se constată în trombocitopenia primitivă (*boala Werlhov*), caracterizată prin distrugerea plachetelor la nivelul splinei de autoanticorpii antitrombocitari (IgG).

Trombocitopenia poate fi determinată și de o hipersensibilizare apărută la acțiunea unor substanțe medicamentoase (de ex., sedativelor, sulfamidelor, chinidinei, chininei, tetraciclinei, preparatelor antihistaminice etc.) care, acționând ca haptene, împreună cu unele proteine plachetare formează autoantigene. Astfel, anticorpii în prezența haptenei acționează asupra complexului trombocit-medicament cu distrugerea plachetelor.

Trombocitopenia se întâlnește și în disfuncții splenice cu reținerea plachetelor normale și distrugerea acestora la nivelul splinei (de ex., în hepatita cronică, ciroza hepatică splenomegalică etc.). Mai mult ca atât, în diverse boli, însoțite de hipertensiunea portală, are loc stagnarea sângelui portal ceea ce conduce la activarea sistemului macrofagal cu elaborarea de macrofage și cu distrugerea intensă a plachetelor.

Trombocitopatiile reprezintă sindroame hemoragice determinate de modificările calitative ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau două defecte plachetare principale.

Prumul defect constă în dereglarea reacției “de eliberare” din plachete a ADP și tromboplastinei plachetare (FP₃).

A doua anomalie constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP, fenomenul fiind denumit “*trombastenie*”.

Deci, în trombocitopatii și trombastenii apar atât tulburări ale formării și acumulării de factori trombocitari, cât și tulburări fizico-chimice ale membranelor plachetare. Ca rezultat se micșorează capacitatea trombocitelor de a adera la suprafața vasului lezat și de a forma agregate, mai mult ca atât, aderarea plachetelor este posibilă și la suprafața necolagenă a endoteliului. În unele cazuri plachetele funcțional normale nu aderă la collagen din cauza defectului ereditar al receptorilor de pe membrana plachetară (de ex., defectul ereditar al receptorilor pentru factorul Willebrand determină insuficiența procesului de adeziune). În alte cazuri insuficiența procesului de adeziune se constată fără tulburarea procesului de agregare, fiind determinată genetic numai de deficitul factorului Willebrand.

Micșorarea capacității de agregare poate fi cauzată și de tulburarea procesului de eliberare din plachete a serotoninei (FP₅), de patologia granulelor alfa din plachete, precum și de deficitul corpilor denși plachetari.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică.

Coagulopatiile reprezintă sindroame hemoragice apărute ca rezultat al deficitului ereditar sau dobândit al factorilor plasmatici ai coagularii. În funcție de faza predominant afectată a procesului de coagulare deosebim următoarele coagulopatii:

A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza).

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I).

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza a II-a).

A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza) include hemofiliile A, B, C.

Hemofiliile reprezintă boli ereditare, aparute la băieți, dar transmise de către femei clinic sănătoase. Hemofiliile sunt determinate de sinteza insuficientă sau lipsa completă a unor factori plasmatici și se caracterizează prin hemoragii abundente, provocate de cele mai mici traumatisme. În dependență de natura factorului care lipsește deosebim: hemofilia clasică A, hemofilia B și hemofilia C.

Hemofilia clasică A este cea mai frecventă (80-90%) din numărul de hemofilii întâlnite. La baza acestei hemofilii stă defectul ereditar în sinteza globulinei antihemofilice (FVIII), boala fiind manifestată în dependență de gradul deficitului FVIII. În cazul în care deficitul constituie mai puțin de 50% manifestările clinice, de regulă, lipsesc. Numai lipsa FVIII poate conduce la instalarea unor hemoragii spontane repetate cu tendință la recidive. Hemofilia clasică A se manifestă prin hematoame la nivelul țesutului cutanat, muscular, articulațiilor precum și prin hemoragii care apar după mici manipulații dentare de ex., după extirparea unui dinte etc. Boala se transmite recesiv, legată de cromozomul sexual X, cea ce face ca boala să se manifeste la sexul masculin. La fete hemofilia se întâlnește numai în cazul în care tata e hemofil iar mama e transmițătoare.

Hemofilia B are la bază deficitul F IX.

Hemofilia C este determinată de deficitul F XI.

Sunt descrise și cazuri cu deficit ereditar ai factorilor plasmatici I, II, V, VII, etc.

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a

trombinei (faza I) apar în caz de leziuni hepatice, însoțite de dereglarea sintezei protrombinei (f.II) și a factorilor plasmatici (f.VII, f.IX, f.X) dependenți de vitamina K, care are rol de coferment al unei enzime carboxilante hepatice.

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a

fibrinei (faza a II-a). În fazele avansate ale tulburării funcțiilor hepatice se poate constata și *hipofibrinogenemia* sau chiar *afibrinogenemia*. Hemoragiile apar în cazul în care nivelul de fibrinogen este sub 1,5% și devin deosebit de periculoase după traumatisme sau în cursul intervențiilor chirurgicale.

Sunt descrise și așa-numitele *fibrinogenastenii*, boli în care cantitatea de fibrinogen nu este modificată însă este dereglat procesul de transformare a fibrinogenului în fibrină. Aceasta se explică prin formarea de anticorpi antifibrinogen. Dacă are loc sinteza de fibrinogen cu structură modificată, fenomenul este denumit *disfibrinogenemie*. De menționat că hemoragiile pot apărea doar în cazurile în care nivelul de fibrinogen scade sub 80mg%. Acest grup de coagulopatii include anomalii care dereglează procesul de polimerizare a fibrinogenului sau procesul de stabilizare a polimerului primar de fibrină la fel ca și deficitul de factor XIII (f.stabilizator al fibrinei) ce conduce la instalarea sindromului hemoragic caracterizat prin cicatrizarea defectuoasă a plăgilor.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant.

Există sindroame hemoragice determinate de un surplus în circulație a anticoagulanților. De ex., activarea exagerată a sistemului anticoagulant apare în unele leucoze, boala actinică, șocul anafilactic, boli autoimune însoțite de o sinteză sporită de heparină și de metabolismul proteic dereglat cu formarea de proteine calitativ modificate, dar cu acțiune marcată anticoagulantă.

O activitate mărită a antitromboplasminelor se atestă în hepatitele cronice, în endocardita bacteriană subacută, ciroza hepatică, tuberculoză etc., ceea ce determină starea de hipocoagulabilitate în aceste maladii.

Este descris și surplusul dobândit de factori anticoagulanți care inhibă, în special, activitatea f.VIII, constatată de ex., la bolnavii cu hemofilia A. O situație asemănătoare se atestă și la supradozarea protaminsulfatului folosit în scop de profilaxie și tratament al trombozelor și stărilor de hipercoagulabilitate.

Este cunoscut faptul că starea de hipocoagulabilitate poate apărea prin deficitul de aport, de absorbție și de utilizare a vitaminei K, necesare în sinteza hepatică de protrombină, proconvertină și factor Stewart—Prower.

32.2.5. Sindroame hemoragice datorite activării exagerate a sistemului fibrinolitic.

Sindroame fibrinolitice.

Sindroamele hemoragice datorite unei activități fibrinolice excesive sunt denumite și *sindroame fibrinolice*. Este cunoscut faptul că instalarea unei stări de hipercoagulabilitate concomitent conduce și la stimularea sistemului fibrinolitic cu liza surplusului de chiag sanguin și restabilirea microcirculației.

Cauza nemijlocită ce conduce la apariția fibrinolizei excesive este dezechilibrul dintre procesul de coagulare și cel fibrinolitic cu predominarea fibrinolizei.

Deci, sindromul fibrinolitic se caracterizează printr-o eliminare pronunțată de activatori tisulari și vasculari ai plasminogenului, cu o formare în exces de plasmină, contribuind astfel nu numai la scindarea fibrinei, dar și a factorilor plasmatici V, VIII etc.

Activarea exagerată a sistemului fibrinolitic rezultă fie din eliberarea de activatori ai fibrinolizei din țesuturile lezate direct sau indirect de agentul patogen, fie din deficitul inhibitorilor fibrinolizei. Uneori fibrinoliza exagerată e localizată la nivelul cheagului sanguin, cea ce duce la liza prematură a acestuia, cu hemoragie secundară. Alteori procesele fibrinolitice se produc intravascular, cu distrugerea excesivă a factorilor coagulării și apariția sindroamelor hemoragice severe.

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) reprezintă o asociere paradoxală a formării de trombi în vasele microcirculatorii (cu scăderea ulterioară a numărului de plachete și factorilor coagulării) și activării ulterioare a proceselor fibrinolitice secundare (cu instalarea hemoragiilor severe), tabloul clinic fiind determinat de procesul care predomină.

Etiologia. Există mai multe grupe de factori etiologici ce pot conduce la declanșarea sindromului CID:

pătrunderea în sânge în cantități masive a tromboplastinei tisulare sau a activatorilor acesteia din organele bogate în aceste substanțe (de ex., din uter, prostată, plămâni, pancreas etc.),

tulburarea proprietăților reologice ale sângelui și microcirculației (de ex., în șocul traumatic, sindromul hemoragic),

lezarea pereților vasculari cu eliberarea de factori declanșatori din endoteliu, plachete, eritrocite și alte țesuturi cu accelerarea procesului coagulării (de ex., în caz de capilaropatii, septicemii, richetsioze etc.),

extinderea unei agregări masive de plachete în microcirculație (de ex., în reacțiile umune și autoimune, acumularea de metaboliți și substanțe biologice active (SBA) cu accelerarea procesului coagulării etc.).

Patogenia. Sindromul CID include următoarele faze:

a) faza de hipercoagulabilitate;

b) faza de hipocoagulabilitate sau coagulopatie prin consum, care la rândul ei include așa-numita faza de tranziție sau hipoafibrinogenemie;

c) faza finală.

Independent de factorul care a provocat sindromul CID prima e *faza de hipercoagulabilitate*, caracterizată prin formarea de trombi în sistemul microcirculator cu o evoluție mai gravă dacă formarea de chiaguri are loc în plămâni rinichi și ficat. Dacă procesul CID decurge generalizat și sistemul fibrinolitic nu e în stare să scindeze aceste agregate de fibrină, începe o epuizare a tuturor sistemelor: coagulant, anticoagulant și fibrinolitic - se instalează a doua fază denumită *faza de hipocoagulabilitate sau faza de coagulopatie prin consum*.

Faza de tranziție se caracterizează prin istovirea sistemului coagulant și celui anticoagulant. În această fază are loc diminuarea numărului de plachete, și cantității de fibrinogen, antitrombină III, plasminogen și plasmină. În schimb, factorii anticoagulanți secundari formați în procesul coagulării - fragmentele peptidice A și B și produșii de degradare ai fibrinei X, Y, E, 2D sunt în sânge în exces ceea ce determină instalarea sindroamelor hemoragice grave.

Faza finală poate să se dezvolte în două variante: absolut nefavorabilă și relativ nefavorabilă. Ultima variantă se constată în cazul în care se efectuează o corecție reușită a indicilor hemostaziei, dar și în acest caz pot să apară manifestări legate de consecințele trombozei în arborele microcirculator.

Așadar, sindromul CID se constată în traumatisme, în caz de decolare prematură a placentei, în moartea intrauterină a fătului, în șoc, adenom al prostatei, leucemii mieloide și limfoide, adenocarcinom, ciroza hepatică, în intervențiile pe cord efectuate cu circulație extracorporală, etc., adică în afecțiunile în care se instalează o eliberare marcată de factori tromboplastinici și activatori ai fibrinolizei.

La instalarea CID este necesar de a lua în considerație și antrenarea în acest proces a așa-numiților “factori însoțitori” în procesul de hemostază cum sunt: kininele, leucocitele, sistemul complementului etc. Funcția de integrare a acestor factori însoțitori este realizată de FXII. Activarea FXII are acțiune stimulantă nu numai asupra procesului de coagulare dar și asupra sistemului fibrinolitic și a celui chininiformator. Mai mult ca atât, proteazele tisulare și plasmina activează componentele C1 și C2 ale complementului cea ce conduc la lezarea membranelor celulare cu o ieșire și mai pronunțată a proteazelor .

Prin intermediul complementului și factorilor plachetari în acest proces sunt implicate și leucocitele activarea cărora duc la o sinteză și secreție suplimentară de mediatorii (leucotriene, factorul activator al plachetelor) și enzime proteolitice. Substanțele biologice active, în afară de posibilitatea de a activa procesul de coagulare, mai posedă și acțiunea de a realiza reacții cu caracter local sau generalizat asupra musculaturii netede a vaselor, bronșioloanelor, și intestinului (de ex., leucotrienele conduc la spasmarea bronșioloanelor, vaselor pulmonare, cerebrale, arterelor coronariene).

Astfel, în organismul bolnavilor cu CID se acumulează o cantitate foarte mare de cataboliți proteici și SBA cu marcate capacități toxice. Se produce o “explozie proteazică” ceea ce impune o terapie patogenetică rațională – înlăturarea din sânge a acestor proteaze precum și micșorarea formării acestora (prin intermediul administrării inhibitorilor proteazici).

Unii autori (Д.Д. Зербино și Л.Л. Лукаевич, 1989) consideră că coagularea intravasculară poate avea caracter local cu formarea de trombi în sistemul microcirculator, spre deosebire de tromboză în care formarea de trombi are loc în vasele mari, deși în ambele cazuri factorii declanșatori sunt unici.

Mai mult ca atât s-a constatat că sindromul CID nu totdeauna parcurge cele 4 faze. Uneori el finisează la faza de hipercoagulabilitate. În alte condiții are loc și activarea procesului fibrinolitic combinându-se cu hipercoagulabilitatea în

diferite proporții. De ex., în procesele tumorale coagularea intravasculară locală se constată în vasele microcirculatorii ale tumorii primare, în vasele organelor afectate de tumoare etc.

În patogenia CID persistă mecanisme care cu greu pot fi explicate. De ex., la declanșarea CID în unele organe vasele microcirculatorii totalmente sunt antrenate în proces, în alte organe - parțial, iar în a 3-ea variantă - organele rămân intacte. La fel nelămurit rămâne și mecanismul declanșării coagulării intravasculare predominant locale - în unele cazuri și celei predominant generalizate - în alte cazuri.

Prin urmare, aceste fenomene și variante ale coagulării în sistemul microcirculator (fie localizate sau diseminate) trebuie să fie studiate și analizate nu izolat unul de altul, dar ca un proces unic (unitar) foarte complicat denumit *echilibrul fluidocoagulant al sângelui*, care include pe de o parte hemostaza primară și secundară, iar pe de altă parte sistemul anticoagulant și cel fibrinolitic.

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

Terapia patogenetică a coagulării intravasculare diseminate (CID) include:

terapia etiotropă - include înlăturarea factorului nociv care a provocat CID;

terapia patogenetică – prevede corecția patogenetică a principalelor verigi dereglate ale hemostaziei cum ar fi:

restabilirea volumului sângelui circulant în cazul în care hemoragia continuă;

normalizarea proprietăților coagulante, anticoagulante și fibrinolitice ale sângelui, care include în faza inițială oprirea procesului de coagulare prin administrarea heparinei, ținând cont mai întâi de faptul că eficacitatea acestora va depinde de prezența obligatorie în sânge a antitrombinei III. În al doilea rând, heparina se va administra în doze mici pentru a nu intensifica hemoragia,

restabilirea factorilor consumați prevede, din punct de vedere patogenetic, transfuzia plasmei native care conține cantități necesare de antitrombină III, fibrinogen, plasminogen și alți factori necesari. De menționat faptul că transfuzia sângelui conservat de mult timp este contraindicată, întrucât el

conține un număr mare de plachete și eritrocite deacum agregate, mai mult ca atât, în acest sânge nu se păstrează în starea activă mulți factori ai sistemului coagulant.

lichidarea consecințelor CID se efectuează paralel cu corecția acidozei metabolice, hipoxiei, dismetabolismelor pentru a preîntâmpina instalarea insuficienței renale, hepatice, respiratorii etc.

32.2.6.1. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

A.П. Зильбер propune următoarele teste obligatorii:

1. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă în timp de 8-10 minute – sindromul CID lipsește.

2. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă în timp de 1-2 minute - se poate de presupus instalarea primei faze a sindromului CID.

3. Dacă sângele bolnavului nu se coagulează în eprubetă și trombul străin se dizolvă, aceasta denotă oprimarea coagulabilității, dar procesul de fibrinoliză continuă (și poate să se intensifice).

4. Dacă sângele bolnavului nu se coagulează în eprubetă și trombul străin nu se dizolvă, aceasta denotă epuizarea tuturor sistemelor plasmatică ale hemostaziei.

5. Dacă sângele bolnavului (3ml) adaugat într-o eprubetă cu trombină se coagulează îndată, aceasta denotă că sângele bolnavului conține cantitatea necesară de fibrinogen.

6. Dacă sângele bolnavului (3ml) adaugat într-o eprubetă cu trombină se coagulează în 10 minute, atunci acest sânge conține doar 50% de fibrinogen în comparație cu valorile lui normale.

33. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

33.1. Insuficiența cardiacă.

3.1.1. Insuficiența cardiacă prin alterări ale miocardului

33.1.2. Insuficiența cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice

33.1.3. Dereglarea circulației coronariene. Insuficiența cardiacă coronarogenă

33.1.3.2. Mecanismele de alterare a miocardului în insuficiența coronariană

33.1.3.3. Efectele reperfuziei postocluzionale ale miocardului

33.1.3.4. Insuficiența circulatorie cardiacă coronarogenă

33.1.4. Insuficiența cardiacă prin suprasolicitarea funcțională a cordului

33.1.4.1. Suprasolicitarea funcțională a cordului

33.1.4.2. Mecanismele de compensare ale deficitului funcțional cardiac

33.1.5. Factorii patogenetici de bază ale insuficienței cardiace

33.1.5.1. Tulburarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor

33.1.5.2. Alterarea aparatului membranal și a sistemelor enzimatică ale cardiomiocitelor

33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite

33.1.5.4. Tulburarea reglării neuromorale a funcției cordului

33.2.1. Insuficiența mitrală

33.2.2. Stenoza mitrală .

33.2.3. Insuficiența aortică.

33.2.4. Stenoza aortică .

33.2.5. Insuficiența tricuspidiană

3.2.6. Stenoza tricuspidiană

33.2.7. Viciile cardiace congenitale

33.3.1. Aritmiile datorate dereglării automatismului nodulului sinusal

33.3.2. Aritmiile datorate dereglărilor excitabilității miocardului.

Extrasistoliile

33.3.3. Aritmiile datorate tulburărilor de conductibilitate

3.5. Procese patologice în vasele sanguine. Tulburări circulatorii ca urmare a insuficienței vasculare

33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esențială (HTAE)

33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (simptomatice).

33.5.2. Hipertensiunea în circulația mică.

33.5.3. Hipotensiunea arterială

33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică

Sistemul cardiovascular asigură irigarea optimală cu sânge a organelor și țesuturilor conform necesităților curente (*suficiența circulatorie*). Nivelul circulației sanguine este determinat de mai mulți factori: funcțiile cordului, tonusul vascular, volumul sângelui circulant și proprietățile reologice ale sângelui. Pentru aprecierea cantitativă a suficienței circulației sistemice și regionale este utilizat un șir de indici fiziologici, obținuți prin investigații instrumentale sau determinați prin calcule (tabelul 1).

Tabelul 33.1.

Indicii de bază ce caracterizează funcția aparatului cardiovascular

Indicii	Valoarea
Tensiunea arteriaală diastolică, <i>mm Hg</i>	65-85
Tensiunea arteriaală sistolică, <i>mm Hg</i>	110-120
Debitul sistolic (în repaus), <i>ml</i>	60-75
Debitul cardiac, <i>litri</i>	4,0-5,0
Viteza circulației sanguine în arterele mari, <i>m/sec</i>	0,5-0,6
Viteza circulației sanguine în capilare, <i>m/s ec</i>	0,5-10
Viteza circulației sanguine în venele cave, <i>m/sec</i>	0,2
Timpul de circulație a sângelui, <i>sec</i>	20-23

Tulburările funcțiilor cordului, a tonusului vascular, modificările în sistemul sanguin pot conduce la perfuzia insuficientă a organelor inferior necesităților curente și la dezvoltarea insuficienței circulatorii

Insuficiența circulatorie prezintă o astfel de situație, în care sistemul cardiovascular nu asigură nivelul necesar al irigației cu sânge a organelor și țesuturilor, nu asigură deci transportul spre ele cu sânge a oxigenului și substraturilor nutritive precum și înlăturarea din țesuturi a bioxidului de carbon și altor metaboliți.

În funcție de factorul patogenetic principal se disting următoarele tipuri de tulburări circulatorii:

tulburări circulatorii ca urmare a insuficienței cardiace;

tulburări circulatorii ca urmare a insuficienței vasculare;

tulburări circulatorii ca urmare a diminuării returului de sânge spre inimă;

tulburări circulatorii ca urmare a modificării volumului sângelui circulant și a proprietăților reologice ale sângelui.

Insuficiența cardiacă.

Insuficiența cardiacă este o forma tipică a patologiei determinată de incapacitatea cordului de a asigura debitul sanguin necesar acoperirii cerințelor metabolice curente ale organismului. Insuficiența cardiacă prezintă una din cele mai frecvente cauze de pierdere a capacității de muncă, invalidității și decesului pacienților cu maladii ale sistemului cardiovascular.

Etiologia generală a insuficienței cardiace. Multitudinea de factori cauzali ce provoacă tulburări ale funcției cordului și insuficiența cardiacă, pot fi împărțiți în două grupe mari :

a) factori cardiaci

- procese patologice în miocard și consecințele acestora (hipertrofie compensatorie, inflamație, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

- procese patologice în endocard și consecințele acestora (defecte congenitale, inflamație, sclerozare, tromboză, stenoza orificiilor, deformarea și insuficiența velvelor);

- procese patologice în pericard și consecințele acestora (pericardită, tamponada, sclerozarea, calcificarea);

- procese patologice în vasele coronariene (ateroscleroză, sclerozare, stenozare, dereglările tonusului vascular, tromboză, embolie);

- procese patologice în miocardul conductor și consecințele acestora (inflamație, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

b) factorii extracardiaci:

- procese patologice în sistemul nervos central (emoții negative frecvente, suprasolicitarea și epuizarea sistemului nervos);

- procese patologice în glandele endocrine (hiper- sau hiposecreția tiroidiană, suprarenaliană);

- procese patologice în sistemul sanguin (modificările volumului, compoziției și proprietăților reologice ale sângelui);

- procese patologice în aparatul respirator (inflamație, emfizem pulmonar, pneumoscleroză).

Patogenia generală a insuficienței cardiace. În funcție de mecanismele de acțiune, multitudinea de factori cauzali ai insuficienței cardiace pot fi grupați în trei categorii:

1) factorii ce lezează nemijlocit miocardul și provoacă scăderea contractilității și /sau eficienței contractiei;

2) factorii ce lezează nemijlocit cordul și provoacă perturbări ale diastolei și umplerii diastolice;

3) factorii ce provoacă suprasolicitarea funcțională a miocardului (suprasolicitarea pompei cardiace prin rezistența crescută sau prin volum crescut);

Leziunile nemijlocite ale miocardului cu dereglarea funcției de contractilitate pot fi provocate de patru grupe de factori:

fizici (trauma miocardului, acțiunea curentului electric etc);

b) chimici, inclusiv biochimici (concentrații crescute de substanțe biologice active: adrenalina, tiroxină; doze exagerate de substanțe medicamentoase și nemedicamentoase; substanțe ce provoacă decuplarea oxidării și fosforilării, inhibitorii enzimelor sau inhibiții transportului transmembranar al ionilor de Ca^{2+} la nivelul cardiomiocitelor; simpaticomimeticele, blocanții transportului electronilor în lanțul respirator al enzimelor mitocondriale etc);

c) biologici (microorganisme și/sau toxinele lor, paraziții).

d) insuficiența sau lipsa factorilor necesari funcționării normale a cordului: oxigenului, substraturilor metabolice, enzimelor, vitaminelor; în majoritatea cazurilor această lipsă este consecința insuficienței coronariene.

Insuficiența cardiacă, care se dezvoltă în rezultatul alterărilor nemijlocite ale cordului se numește *dismetabolică*.

Leziunile nemijlocite ale cordului cu dereglarea umplerii diastolice au loc în procese patologice localizate în miocard (boli infiltrative, fibroză cardiacă, amiloidoză cardiacă, hemocromatoză, hipertrofie cardiacă), endocard (fibroelastoză) sau pericard cu scăderea complianței miocardului, în stenoze atrioventriculare sau a orificiilor venelor cave.

În toate aceste cazuri insuficiența cardiacă se produce din cauza scăderii complianței cordului și disfuncției predominant diastolice, funcția sistolică fiind mai puțin perturbată. Umplerea diastolică deficitară poate să apară și în tahicardii severe cu scurtarea diastolei.

Există și forme *mixte*, în care alterările miocardului (de ex., miocardita) se asociază cu supraîncărcarea funcțională a cordului (de ex., insuficiență valvulară).

3.1.1. Insuficiența cardiacă prin alterări ale miocardului

Insuficiența cardiacă poate fi consecință a proceselor patologice ce afectează nemijlocit miocardul. Aceste pot fi procese inflamatorii, distrofice, necrobiotice, sclerozarea, defecte ereditare, procese imunopatologice, dishomeostazii electrolitice, dismetabolisme etc.

Factorii lezionali inițiază procese patologice tipice la nivelul membranei celulare, nucleului, mitocondriilor, lizozomilor, ribozomilor, având ca consecință tulburarea funcției membranelor celulare, penurie energetică, dezechilibrări hidroelectrolitice, procese distrofice, necrobioză și necroză celulară.

O astfel de insuficiența cardiacă se caracterizează prin diminuarea primară a tensiunii parietale a miocardului, ceea ce se manifestă prin scăderea forței și vitezei de contracție în sistolă și relaxării în diastolă. Ca urmare a deficitului de contractilitate cantitatea de sânge ejectată în fiecare sistolă (debitul sistolic) v-a scădea, iar volumul endsistolic (volumul de sânge restant, care nu este preluat în sistolă și rămâne în ventricul) v-a crește. Cantitatea de sânge, care se

acumulează în ventriculi la sfârșitul diastolei ulterioare crește ceea ce v-a conduce la o dilatare exagerată a inimii (dilatare miogenă). Debitul cardiac nu mai poate fi menținut și se dezvoltă insuficiența circulatorie ca urmare a insuficienței cardiace dismetabolice

Insuficiența cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice

Umplerea deficitară în diastolă (de origine cardiacă) prezintă un mecanism particular de geneză al insuficienței cardiace.

Perturbări ale umplerii cordului în diastolă au loc în alterări ale miocardului care conduc la scăderea compleanței miocardului (hemacromatoză, amiloidoză, fibroză, hipertrofie), endocardului (fibroelastoză) sau ale pericardului (fibroză). Umplere deficitară poate să apară și în stenoze atrioventriculare sau a orificiilor venelor cave. În toate aceste cazuri funcția sistolică este mai puțin compromisă. Insuficiența cardiacă se produce din cauza scăderii compleanței cardiace și disfuncției *predominant diastolice*. Din cauza umplerii diastolice deficitare scade volumul enddiastolic, distensia fibrelor musculare este minimală, și secundar, forța contracțiilor cardiace scade (se tulbură realizarea mecanismului Frank-Starling). Ambele aceste mecanisme conduc la micșorarea considerabilă a volumului bătaie și a debitului sistolic, având ca consecință tulburări hemodinamice. Se instalează tulburări circulatorii ca urmare a *insuficienței cardiace diastolice*.

Patogenie. Această formă de insuficiență cardiacă apare în legătură cu creșterea rigidității pereților ventriculilor și tulburarea relaxării lor.

În urma reducerii vitezei de relaxare a ventriculilor are loc micșorarea umplerii cu sânge a lor în faza inițială a diastolei. Volumul enddiastolic scăzut determină scăderea volumului bătaie și a debitului cardiac, având ca consecință tulburarea circulației sanguine. Creșterea rigidității la rândul său conduce la majorarea presiunii enddiastolice. Aceasta mărește sarcina atriiilor în sistolă. Presiunea în atrii crește, ceea ce determină dilatarea lor, creșterea retrogradă a presiunii și staza sanguină în venele pulmonare.

Insuficiența cardiacă diastolică este însoțită de tulburări metabolice în miocard. Se tulbură asigurarea cu energie a structurilor contractile ale miocardului. Din cauza deficitului de energie, transportul activ transmembranar

al electroliților este compromis, în special al ionilor de Ca^{2+} . Reîntoarcerea Ca^{2+} în cisternele reticulului endoplasmatic devine dificilă, din care cauză relaxarea ventriculelor scade și mai mult.

Funcția contractilă a miocardului la fel este compromisă. Contractilitatea miocardului scade în urma reducerii conținutului de ATP-ze, modificărilor izoformelor de miozină și a proteinelor reglatoare.

Creșterea rigidității miocardului într-un mod anumit este determinată și de conținutul sporit de colagen în miocard.

În tahicardii severe cu scurtarea diastolei, în revărsări lichidiene pericardiace, umplerea diastolică la fel este insuficientă, deoarece inima nu reușește sau nu poate să primească volumul necesar de sânge. Spre deosebire de miocardiopatii, în astfel de cazuri în miocard nu se constată modificări organice, iar umplerea diastolică deficitară este funcțională și nu organică.

Umplerea deficitară poate fi și de origine extracardiacă (hipovolemie de orice origine, vasodilatație generalizată, pneumotorax cu supapă etc). În aceste cazuri se produce *insuficiența circulatorie*, dar nu insuficiența cardiacă.

Dereglaarea circulației coronariene. Insuficiența cardiacă coronarogenă

Inima este un organ cu activitate continuă ceea ce face adaptabilitatea miocardului la hipoxie foarte limitată. Din această cauză miocardul necesită un echilibru strict dintre aportul de oxigen și substrate metabolice și necesitățile metabolice curente. Acest echilibru este asigurat prin funcționarea mecanismelor de autoreglare a tonusului arterelor și debitului circuitului coronarian.

Necesitățile de oxigen în miocard sunt funcție lineară a următorilor factori:

- frecvența cardiacă
- funcția contractilă
- tensiunea parietală sistolică

Odată crescuți, acești indici majorează cerințele miocardului în oxigen și substrate metabolice.

Aportul de oxigen la miocard este determinat de fluxul coronar. Rezultă deci, că ischemia miocardică poate să se producă fie prin reducerea fluxului

sanguin coronar, fie prin cerințe excesive în oxigen a miocardului, fie prin combinarea acestor două mecanisme.

Aportul de oxigen poate să se tulbure și în cazurile, în care scade capacitanța oxigenică a sângelui (anemie, methemoglobinemie etc)

Insuficiența coronariană este o formă tipică a patologiei cardiace, ce se caracterizează prin dezechilibrul dintre necesitățile în oxigen și substrat metabolic în miocard și aportul lor cu fluxul coronar, precum și prin eliminarea inadecvată din miocard a metaboliților, ionilor, substanțelor biologice active.

Convențional, toate varietățile de insuficiență coronariană pot fi împărțite în două grupe:

- **reversibile (tranzitorii)**

- ireversibile

Tulburările reversibile ale circulației coronariene se manifestă prin diferite variante ale anginei pectorele cu evoluție clinică stabilă sau instabilă.

E important de menționat, că episoadele repetate de insuficiență coronariană (chiar de scurtă durată – până la 3-8 min) determină apariția în miocard a focarelor de necroză și dezvoltarea ulterioară a cardiosclerozei micronodulare.

Stoparea ireversibilă sau reducerea brutală de lungă durată a aportului sanguin prin artera coronară, într-o oarecare regiune a inimii, de regulă se soldează cu mortificarea țesutului respectiv – infarct. În cazul în care pacientul supraviețuiește, porțiunea necrotizată se substituie cu țesut conjunctiv. Se dezvoltă cardioscleroza macrofocală.

33.1.3.1. Etiologia și patogenia insuficienței coronariene. Factorii cauzali ale insuficienței coronariene pot fi grupați în două categorii:

1) factori ce determină dezvoltarea așa zisei *insuficienței coronariene absolute* (adică determinată de aportul insuficient al sângelui spre miocard). Acești factori provoacă îngustarea sau obturarea completă a lumenului arterelor coronare, și implicit, o reducere considerabilă a afluxului sângelui arterial spre miocard. Acești factori mai poartă denumirea de *coronarigeni*

2) factori ce determină dezvoltarea *insuficienței coronariene relative*. Acești factori provoacă creșterea considerabilă a cerințelor și a utilizării în miocard a oxigenului și substratelor metabolice, care depășesc aportul acestor

ingrediente prin coronare. Acești factori se numesc *necoronarigeni*. O astfel de insuficiență coronariană poate să se dezvolte atât în cazurile arterelor coronare modificate cât și nemodificate. Insuficiența coronariană de acest fel poate să se dezvolte pe fundalul unui aflux coronarian normal sau chiar crescut.

Insuficiența coronariană absolută poate fi determinat de mai mulți factori. Mai frecvent aceștia sunt:

1) *Leziuni ateroscleroase ale pereților arterelor coronare*

2) *Agregarea elementelor figurate ale sângelui* (în special ale hematiilor și ale plachetelor sanguine) și formarea trombilor în arterele coronare.

3) *Spasmul arterelor coronare* la stimularea alfa-adrenoreceptorilor.

4) *Dereglarea raportului dintre factorii endoteliali vasoconstrictori* (endotelina-1) și *vasodilatatori* (oxidul nitric, adenzina, prostaciclina).

4) *Scăderea presiunii de perfuzie coronariană* (în tahicardii și bradicardii severe, fibrilații atriale și ventriculare, insuficiența valvulară aortică, colaps, compresia coronarelor cu o tumoră, cicatrice, corp străin).

Insuficiența coronariană relativă. Creșterea semnificativă a consumului de oxigen și a substratelor metabolice poate condiționa dezvoltarea insuficienței coronariene și în cazul în care arterele coronare nu sunt modificate, precum și pe fundalul unui aflux coronar normal, sau chiar crescut. Cel mai frecvent aceasta are loc la acțiunea factorilor următori:

1) *Creșterea excesivă a lucrului inimii.* Aceasta poate apărea în efort fizic exagerat, tahicardie de lungă durată, crize hipertensive, hemoconcentrații severe, hipervolemii. De menționat, că creșterea excesivă a lucrului inimii, la fel și cauzele ce o produc, de regulă determină și activarea sistemului simpatoadrenal.

2) *Creșterea nivelului de catecolamine în sânge și miocard* (în stres, feocromocitom hormonal activ etc). Excesul de catecolamine (în special adrenalinei) în miocard determină dezvoltarea efectului cardiotoxic, care se produce consecutiv efectelor următoare:

consumului exagerat de oxigen și substrat metabolic și creșterea semnificativă a lucrului inimii;

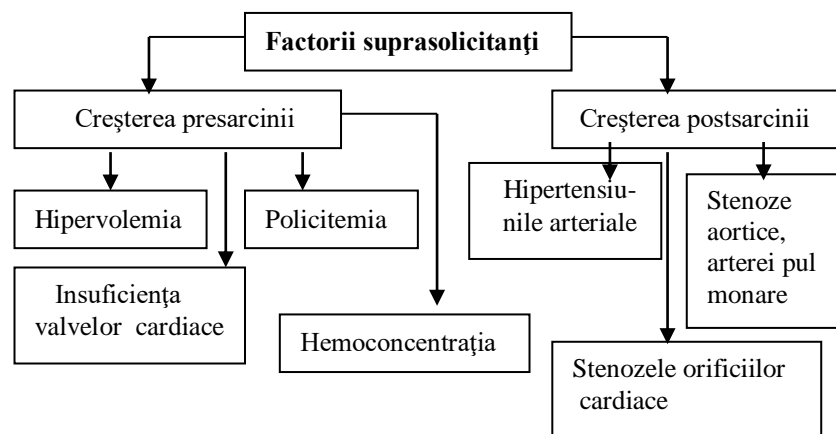


Fig. 33.1. Factorii de bază ale suprasolicitării funcționale a cordului

- b) scăderii randamentului proceselor de energogeneză și în legătură cu aceasta, consumul neproductiv a oxigenului și a substratelor metabolice;
- c) scăderea fluxului coronar din cauza micșorării timpului diastolei în tahicardie.

33.1.3.2. Mecanisme de alterare a miocardului în insuficiența coronariană

Inima prezintă un organ, cerințele metabolice ale căruia aproape integral sunt acoperite de procesele aerobice, din care cauză este foarte vulnerabilă la hipoxie.

Acțiunea oricărui factor patogeni antrenează mecanisme tipice universale de alterare a cardiomiocitelor: tulburarea proceselor de asigurare cu energie a cardiomiocitelor; generarea de radicali liberi și alterarea aparatului membranar și al sistemelor enzimice ale cardiomiocitelor; dezechilibrul hidroelectrolitic; tulburările mecanismelor de reglare neuroendocrină a funcției unimii. (Aceste mecanisme vor fi analizate în detalii mai jos).

Tulburarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor prezintă factorul incipient și unul din mecanismele lezionale principale în insuficiența

coronariană.

În cadrul insuficienței coronariene se tulbură reacțiile de bază, care asigură cardiomiocitele cu energie: *resinteza macrofosfoergilor*, *transportul* lor din locul de sinteză (hioloplasmă și mitocondrii) spre structurile efectoare (miofibrile, reticulul sarcoplasmatic, pompele ionice etc) și *utilizarea* lor.

În condițiile de ischemie foarte curând se epuizează rezervele de oxigen, ceea ce determină reducerea concentrației de ATP și fosfocreatinei.

În insuficiența coronariană se tulbură nu numai energogeneza, dar și transportul ei spre locurile de utilizare (structurile efectoare). Una din cauzele acestui fenomen poate fi pierderea de către cardiomiocite a izoenzimelor creatinfosfatkinazei.

Pentru compensarea deficitului de ATP sunt mobilizate căile anaerobe de producere a energiei (glicoliza anaerobă), eficiența căror este mult mai redusă și nu compensează deficitul energetic. Ca urmare a intensificării glicolizei anaerobe în miocard crește conținutul de lactat și alți metaboliți intermediari - se dezvoltă acidoza metabolică. Acidoza intra- și extracelulară determină modificări esențiale ale permeabilității membranelor pentru metaboliți și ioni, inhibiția enzimelor care asigură energogeneza, tulburarea sintezei structurilor celulare, deteriorarea transportului ionilor și a substratelor metabolice.

Al doilea mecanism de alterare a cardiomiocitelor în insuficiența coronariană este *alterarea membranelor și sistemelor enzimice celulare*. Mecanismele principale de alterare a membranelor și enzimelor cardiomiocitelor sunt următoarele:

- 1) intensificarea excesivă a proceselor de peroxidare a lipidelor membranare și acțiunea cardiotoxică a peroxidizilor;
- 2) activarea excesivă a hidrolazelor cardiomiocitelor (proteazelor, lipazelor, fosfolipazelor) și incorporarea în membranele cardiomiocitelor a produselor rezultate din hidroliza substratelor (acizilor grași hidroperoxidizilor lipidici);
- 3) inhibiția proceselor de reparație a componentelor proteice și lipidice membranare denaturate, precum și a sintezei lor *de novo*.
- 4) modificarea conformației moleculelor proteice și lipidice, care se produc ca urmare a deficitului aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor;
- 5) tumefierea cardiomiocitelor cu extinderea excesivă și microalterarea

sarcolemei și a membranelor organitelor celulare

În ansamblu, alterarea membranelor și enzimelor de către factorii indicați prezintă veriga principală, deseori – inițială a patogenei insuficienței cardiace. Modificările fizico-chimice și conformaționale ale moleculelor proteice (structurale și enzimatic), lipidice, fosfolipidice și lipoproteice determină tulburări esențiale, deseori ireversibile, ale structurii și funcției membranelor și enzimelor, inclusiv, a mitocondriilor, reticulului sarcoplasmatic, miofibrilelor, sarcolemei și altor structuri ce asigură realizarea funcției contractile a inimii.

Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite este al treilea mecanism patogenetic în insuficiența coronariană.

Insuficiența coronariană se caracterizează prin modificări esențiale hidroelectrolitice în miocard: se tulburară conținutul și raportul dintre diferiți ioni extra- și intracelulari, repartiția intracelulară a lor.

De regulă dizonia se dezvoltă consecutiv sau concomitent cu perturbările reacțiilor de

asigurare cu energie a cardiomiocitelor, precum și la alterarea membranelor și enzimelor lor. Dezechilibrul ionic la rândul său constituie temelia tulburărilor excitabilității, cuplării electromecanice, contractilității și relaxării, ritmogenezei (procese fundamentale ce se petrec în miocard, tulburările căror sunt foarte caracteristice pentru insuficiența coronariană). Baza modificărilor menționate o constituie efluxul ionilor de potasiu din cardiomiocitele ischemiate, acumularea în ele a ionilor de sodiu și calciu, hiperhidratarea lor.

Tulburările mecanismelor de reglare ale funcției cordului reprezintă de asemenea un mecanism patogenetic al insuficienței coronariene

În cadrul insuficienței coronariene modificările funcției cordului în ansamblu și gradul de alterare a cardiomiocitelor depind nu numai de acțiunea lezională a factorilor patogeni ai ischemiei. În mare măsură ele sunt condiționate și de tulburările mecanismelor ce reglează activitatea cordului.

În cadrul insuficienței coronariene activitatea mecanismelor reglatoare, în special celor simpatice și parasimpatice, suferă modificări esențiale, însă neuniforme. La etapele inițiale ale ischemiei miocardului de regulă (deși nu în toate cazurile) se constată activarea funcției sistemului simpatoadrenal. Aceasta se asociază cu creșterea în miocard a conținutului de noradrenalină, și în măsură mai mare de adrenalină. În consecință se dezvoltă tahicardia, crește debitul

cardiac, care de regulă, scade imediat după instalarea episodului de insuficiență coronariană. Dezvoltarea insuficienței cardiace se caracterizează prin scăderea concentrației neuromediatorului sistemului nervos simpatice (noradrenalinei) în țesuturile inimii. Aceasta este determinată, în special, de doi factori: în primul rând, scade sinteza noradrenalinei în neuronii sistemului nervos simpatice (în normă circa 80% noradrenalină, care se găsește în miocard, se sintetizează în neuronii sistemului nervos simpatice), în rândul al doilea - se tulbură recaptarea de către terminațiunile nervoase a noradrenalinei din fisura sinaptică.

Paralel cu aceasta pot să se activeze și influențele parasimpatice. Însă, luând în considerație că la etapele inițiale ale insuficienței coronariene proprietățile colinergice și adrenergice ale miocardului suferă modificări relativ identice, efectele influențelor simpatice predomină. La etapele mai avansate ale insuficienței coronariene deseori se constată reducerea în miocard a conținutului de noradrenalină și menținerea nivelului crescut de acetilcolină. Totodată se constată bradicardia, scăderea debitului cardiac, diminuarea vitezei de contracție și relaxare a miocardului.

Or, tulburările proceselor de asigurare energetică a cardiomiocitelor, alterarea aparatului membranal și al sistemelor lor enzimatic, dezechilibrul hidroelectrolitic, perturbările reglării neuromorale a funcției inimii, determină, în ultima instanță, scăderea considerabilă a forței și vitezei de contracție și relaxare a cordului.

33.1.3.3. Efectele reperfuziei postocluzionale ale miocardului

În ultimile decenii pe o scară tot mai largă sunt folosite diferite metode chirurgicale și medicamentoase de lichidare a stenozelor sau a ocluziilor ramurilor magistrale ale coronarelor.

Restabilirea fluxului sanvin prezintă unul din cele mai eficiente procedee de întrerupere a acțiunii factorilor patogeni ce provoacă ischemie și lichidarea consecințelor negative, consecutive acțiunii lor asupra cordului. La etapele inițiale ale reperfuziei postocluzionale a miocardului deseori survin tulburări esențiale ale ritmului cardiac (inclusiv fibrilație ventriculară), destabilizarea tranzitorie a indicilor circulației sistemice și regionale, modificarea multor parametri biochimici și electrofiziologici. Efectele patologice se datoresc alterărilor suplimentare, induse de factorii reperfuziei și reoxigenării.

Printre mecanismele principale de alterare suplimentară a cardiomiocitelor din zonele reperfuzate pot fi menționate următoarele:

Aprofundarea (agravarea) tulburărilor asigurării cu energie a celulelor miocardului reperfuzat la etapele resintezei, transportului și utilizării energiei ATP. Supresiunea (reprimarea) proceselor de resinteză a ATP se produce, în special, din cauza hiperhidratării, tumefierii și distrugerii mitocondriilor din celulele miocardului reperfuzat. Aceasta din urmă se produce din cauza edemului osmotic al organitelor, extinderilor excesive și ruperii membranelor lor în legătură cu acumularea excesivă în ele a ionilor (în special al calciului) și a lichidului.

Creșterea conținutului de calciu în mitocondrii este determinată de:

- intensificarea transportului postischemic de electroni consecutiv reoxigenării mitocondriilor (energia de transport a electronilor în acest caz este folosită pentru pomparea Ca^{2+} în mitocondrii);

- creșterea în mitocondrii a conținutului de fosfor anorganic, care în mod activ fixează Ca^{2+} ;

- funcționarea mecanismului H^+ - Ca^{2+} antiport.

Ionii de calciu nu numai că sunt hidrofilii, dar și decuplează oxidarea și fosforilarea. În afară de aceasta, procesul de resinteză a ATP scade și din cauza efluxului de ADP, AMP și altor compuși purinici din mitocondrii și cardiomiocite în lichidul interstițial. Mecanismul de transport al ATP se tulbură din cauza pierderilor enzimelor care asigură transportul ATP din mitocondrii spre structurile efectoare ale cardiomiocitelor. Mecanismele de utilizare ale energiei se tulbură din cauza reducerii ATP-azelor din cardiomiocite.

2) *Majorarea gradului de alterare a membranelor și a enzimelor cardiomiocitelor.* Această prezintă o consecință a:

- intensificării, consecutiv reperfuziei, a proceselor oxigendependente de peroxidare a lipidelor;

- activării de către Ca^{2+} a proteazelor, lipazelor, fosfolipazelor și altor hidrolaze;

- edemului osmotic și ruperii membranelor cardiomiocitelor și organitelor lor.

3) *Agravarea dezechilibrului hidroelectrolitic.* Tulburările reperfuzionale ale proceselor de asigurare cu energie, alterarea membranelor și enzimelor

contribuie la acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu și calciu, și implică a lichidului.

4) *Scăderea eficacității influențelor neuromorale de reglare a funcțiilor cardiomiocitelor.*

Deci, la etapele inițiale ale reperfuziei, se face posibilă prelungirea și chiar aprofundarea (amplificarea) alterărilor în zonele miocardice supuse reperfuziei.

33.1.3.4. *Insuficiența circulatorie cardiacă coronarogenă*

Insuficiența circulației coronariene și ischemia miocardică consecutivă are ca consecință o serie de tulburări metabolice și structurale cu repercursiuni serioase asupra performanțelor funcționale cardiace.

În ischemia miocardică se tulbură atât funcția diastolică, cât și cea sistolică.

Funcția diastolică. Consecutiv carenței de energie scade activitatea pompelor ionice și întârzie repomparea ionilor de calciu din hialoplasmă în reticulul sarcoplasmatic și în afara celulei. Acumularea excesivă a Ca^{2+} în hialoplasmă prelungește contracția musculară, împiedicând, astfel, dilatația diastolică. Scăderea compleanței ventriculare și creșterea rezistenței la umplerea ventriculară contribuie la creșterea presiunii enddiastolice. Ca urmare scade volumul enddiastolic ceea ce conduce la reducerea volumului bătaie și a debitului cardiac, contribuind astfel, la dezvoltarea insuficienței circulatorii.

Funcția sistolică. În ischemia miocardică se produce scăderea funcției contractile a miocardului. Scăderea contractilității sistolice are la bază deficitul de ATP, acumularea ionilor H^+ cu acidoză intracelulară, care blochează combinarea Ca^{2+} eliberat din reticulul sarcoplasmatic cu tropamina, împiedicând astfel cuplarea actinei cu miozina.

Ca urmare a scăderii contractilității inimii scade volumul sistolic și debitul cardiac, ceea ce poate avea ca consecință insuficiența circulatorie. Unul din mecanismele de compensare, orientat spre menținerea debitului cardiac, este tahicardia. Însă tahicardia, prin scurtarea duratei diastolei, agravează deficitul fluxului coronar.

33.1.4. **Insuficiența cardiacă prin suprasolicitarea funcțională a cordului**

33.1.4.1. Suprasolicitarea funcțională a cordului

Suprasolicitarea funcțională a cordului poate fi prin rezistență și volum.

Suprasolicitarea funcțională a cordului prin rezistență poate fi de origine cardiacă organică (de exemplu stenoza aortică sau a trunchiului pulmonar, stenoza căilor de circulație intracardiacă a sângelui) și funcțională (de exemplu în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă are loc obstrucția funcțională a căilor de circulație intracardiacă a sângelui). Suprasolicitarea funcțională a cordului prin rezistență de origine extracardiacă are loc la creșterea rezistenței periferice totale, opuse la flux (în hipertensiuni sistemice și pulmonare primitive sau secundare). În această categorie se include și hipervâscozitatea sanguină. În toate aceste situații cordul asigură circulația cu prețul dezvoltării unei presiuni mult mai crescute, care să permită depășirea obstacolului.

Suprasolicitarea funcțională a cordului prin volum de origine cardiacă se produce în insuficiențe valvulare, defecte septale.

Cauzele extracardiace de suprasolicitare cu volum cuprind toate situațiile cu hipervolemie sau întoarcere venoasă crescută (șunturi arteriovenoase, hipertiroidie, etc).

Insuficiența cardiacă care se dezvoltă în rezultatul suprasolicitării funcționale a pompei cardiace se numește *hemodinamică*

Astfel, suprasolicitarea funcțională a cordului apare prin creșterea rezistenței pe care trebuie să o învingă pompa (postsarcinii), sau creșterea volumului sângelui pe care trebuie să-l pună în circulație (presarcinii). În ambele aceste cazuri cel puțin în faza inițială contractilitatea miocardică este normală, dar sarcina la care este supus cordul depășește posibilitățile sale funcționale.

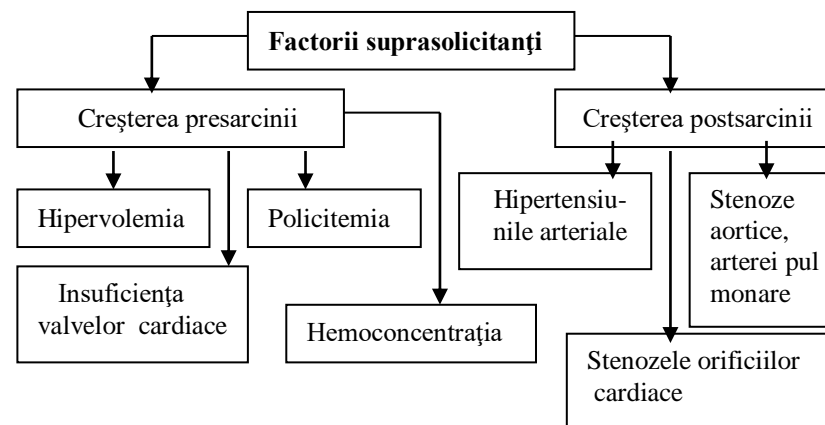


Fig.33.2. Factorii de bază ale suprasolicitării funcționale a cordului

În suprasolicitări cronice se includ mecanisme *care compensează deficitul funcțional cardiac*, asigurând nivelul circulației care corespunde cerințelor metabolice. În astfel de cazuri leziunea cardiacă este compensată și insuficiența circulatorie nu se instalează. Numai la depășirea mecanismelor compensatorii se instalează insuficiența cardiacă și, secundar, insuficiența circulatorie. Odată cu instalarea insuficienței circulatorii și aportului de oxigen insuficient, sunt mobilizate mecanisme de compensare extracardiace (periferice), orientate, în special, la asigurarea țesuturilor cu oxigen.

În suprasolicitări acute (de exemplu în embolia pulmonară multiplă) mecanismele compensatorii nu reușesc să se dezvolte sau sunt puțin eficiente, din care cauză insuficiența cardiacă se produce subit și respectiv se instalează insuficiența circulatorie. Deoarece în suprasolicitări nu are loc o leziune primară a miocardului, excluderea cauzei duce, teoretic, la dispariția insuficienței cardiace.

33.1.4.2. Mecanismele de compensare ale deficitului funcțional cardiac

În leziunile cardiace se includ mecanisme de compensare orientate spre menținerea debitului cardiac și asigurarea optimă a țesuturilor cu oxigen.

Se disting trei grupe de mecanisme compensatorii.

1) Mecanisme compensatorii cardiace

imediate

- hiperfuncția predominant hetero- și homeometrică
- tahicardia

b) tardive - hipertrofia miocardului

2) Mecanisme compensatorii extracardiace

a) imediate

- redistribuția debitului cardiac și centralizarea circulației
- creșterea desaturării hemoglobinei
- hiperventilația pulmonară

b) tardive

- intensificarea eritropoiezei
- retenția hidrosalină

3) Mecanisme compensatorii neuroendocrine, care asigură integrarea mecanismelor cardiace și extracardiace.

Mecanisme compensatorii cardiace

Mecanismele compensatorii cardiace asigură compensarea de urgență (imediată) sau tardivă a deficitului funcțional cardiac. Principalul mecanism compensator cardiac este *hiperfuncția cordului* - hiperfuncția predominant heterometrică și hiperfuncția predominant homeometrică.

Hiperfuncția predominant heterometrică. O astfel de hiperfuncție se constată la suprasolicitarea cordului prin volum (de exemplu, în insuficiența valvelor semilunare aortice și ale trunchiului pulmonar, în insuficiența valvelor bicuspidiene sau tricuspidiene). În astfel de vicii crește umplerea și presiunea diastolică în ventriculi cu dilatația acestora. Creșterea presiunii diastolice în cavitățile cordului v-a conduce la extinderea excesivă a miofibrilelor, declanșarea mecanismului Frank-Starling, având ca consecință o contracție mai puternică - *dilatație tonogenă*. Ca urmare crește volumul bătaie și debitul cardiac total. Compensarea are loc pe seama creșterii, în special, a amplitudinii contracțiilor cardiace, fără modificări esențiale ale tensiunii parietale. Se știe, că în condiții fiziologice volumul enddiastolic (volumul de sânge acumulat în ventricul la sfârșitul diastolei) constituie 110-120 ml. După ejecție, la sfârșitul sistolei, volumul ventricular se reduce aproximativ cu 70% . Volumul de sânge restant (volumul endsistolic) în fiecare ventricul este egal aproximativ cu 40-50 ml. Când inima se contractă mai puternic este ejectată o cantitate mai mare de

sânge, din care cauză volumul endsistolic se reduce până la 10 - 20 ml iar fracția de ejecție crește. În cazul umplerii diastolice mari la o inimă normală volumul enddiastolic poate crește până la 160-180ml. Prin îmbinarea acestor efecte volumul bătaie poate crește la dublu, față de valoarea obișnuită. Astfel se realizează compensarea. Acest mecanism este limitat de lungimea optimă (2,2-2,3 μm) a sarcomerilor. Dacă alungirea lor nu depășește 25% din valoarea inițială se observă o funcție liniară dintre cantitatea de sânge ce vine spre ventricul și forța contracțiilor cardiace. La depășirea lungimii optime a sarcomerilor are loc decuplarea filamentelor de actină și miozină cu scăderea forței de contracție.

Hiperfuncția predominant heterometrică și dilatația tonogenă prezintă un mecanism compensator central imediat la suprasolicitarea cordului cu volum.

Hiperfuncția predominant homeometrică. Un alt mecanism compensator al cordului este hiperfuncția predominant homeometrică, care reprezintă creșterea forței contracțiilor cardiace ca rezultat al creșterii tensiunii parietale însă fără modificarea substanțială a lungimii miofibrilelor (mecanism *homeometric* de compensare). În astfel de cazuri se alungește timpul de interacțiune a filamentelor de actină cu miozina.

Acest mecanism de compensare se include la suprasolicitări funcționale prin rezistență (stenozarea orificiilor aortei, trunchiului pulmonar, orificiilor atrioventriculare, hipertensiune arterială etc). În aceste cazuri în timpul sistolii lungimea miofibrilelor crește neînsemnat, însă crește esențial presiunea intraventriculară și tensiunea parietală la sfârșitul sistolei. Compensarea volumului bătaie are loc cu prețul creșterii forței contracțiilor cardiace.

Deși în măsură mai mică în hiperfuncția predominant homeometrică se include și mecanismul Frank-Starling. Astfel, în boala hipertensivă presiunea în aortă în timpul diastolei rămâne crescută. Ca urmare, sistola obișnuită a ventriculului stâng nu va ejecta volumul bătaie normal, ceea ce va conduce la creșterea volumului endsistolic. Deoarece reîntoarcerea venoasă rămâne aceeași, volumul enddiastolic evident v-a crește cu fiecare sistolă ulterioară. Astfel adaptarea la suprasolicitări prin rezistență se realizează și pe seama mecanismului Frank-Starling.

Așa dar, în astfel de hiperfuncții, compensarea se asigură nu numai cu prețul creșterii presiunii enddiastolice și a tensiunii parietale (suficiente pentru învingerea rezistenței, opuse ejeției, și menținerea debitului cardiac), dar și, parțial, prin mecanismul Frank-Starling. Însă spre deosebire de suprasolicitări prin volum, în cazul de față o alungire mai mare a fibrelor cardiace v-a conduce la o contracție *mult mai puternică*.

Din punct de vedere al consumului de energie mecanismele heterometric și homeometric de compensare nu sunt echivalente.

La același volum de lucru inima consumă mult mai mult oxigen în cazul în care sângele este ejectat împotriva rezistenței crescute, decât la ejectarea unui volum crescut și rezistență scăzută. Așa de exemplu dacă volumul de lucru s-a dublat ca urmare a creșterii duble a volumului enddiastolic, utilizarea oxigenului în miocard crește cu 25%. Dacă volumul de lucru s-a dublat ca urmare a creșterii duble a rezistenței opuse ejeției, utilizarea oxigenului în miocard crește cu 200%. Aceasta se lămurește prin faptul că în cadrul mecanismului homeometric de compensare, pentru a depăși rezistența opusă ejeției, se cere o creștere considerabilă a presiunii sistolice, care poate fi obținută cu prețul creșterii gradului și vitezei de dezvoltare a tensiunii miofibrilelor. Anume faza contracției homeometrice, care este cea mai costisitoare în ceea ce privește consumul de energie, și prezintă factorul primordial ce determină consumul de ATP și utilizarea de oxigen în miocard.

Reiese, deci, că mecanismul heterometric de compensare este mai econom, comparativ cu cel homeometric. Posibil prin aceasta se lămurește evoluția mai favorabilă a maladiilor cardiace, în care se include mecanismul Frank-Starling, de exemplu insuficiențele valvulare, comparativ cu stenozele orificiilor.

Tahicardia. Tahicardia este al treilea mecanism compensator cardiac (central) de utilizare imediată. Tahicardia apare în mod reflex în urma stimulării baroreceptorilor din venele cave și la creșterea presiunii în atrii (reflexul Bainbridge) și ca urmare a activării simpatice în insuficiența cardiacă. Tahicardia este un mecanism care se include mai repede ca oricare altul pentru compensarea scăderii volumului sistolic și menținerea optimă a minut-volumului. În astfel de cazuri debitul sistolic este scăzut, însă debitul cardiac, în rezultatul creșterii frecvenței contracțiilor cardiace, se menține la valori

normale. Astfel se realizează compensarea și insuficiența circulatorie nu se produce.

Tahicardia este un mijloc de compensare puțin eficient și energetic foarte costisitor, deoarece în tahicardie consumul de oxigen în miocard crește considerabil, iar randamentul metabolismului scade (crește procentul energiei transformată în căldură). În plus, tahicardia se produce pe contul scurtării diastolei, adică aceluși interval de timp în care au loc irigarea cu sânge a mușchiului cardiac. Astfel, se crează circumstanțe, în care aprovizionarea cu O₂ și energie a miocardului funcțional suprasolicitat este compromisă.

În tahicardii severe (peste 150 bătăi pe minut) odată cu scurtarea diastolei scade și umplerea diastolică a compartimentelor cordului (volumul enddiastolic). Aceasta conduce la reducerea extinderii fibrelor musculare în diastolă, din care cauză eficiența sistolii scade. Respectiv se micșorează și volumul bătaie, iar consecutiv și minut-volumul. Echilibrul hemodinamic nu mai poate fi menținut - survine decompensarea și tulburarea circulației sanguine. Deci, tahicardia, care în anumite limite menține debitul cardiac, este un mecanism de compensare pentru inimă nefavorabil, neeconomic, cu eficiență limitată.

În cazul în care solicitările fizice depășesc mecanismele compensatorii survine *insuficiența acută a cordului*. Insuficiența acută a cordului se produce în fibrilația ventriculară, tahicardie paroxistică, infarct miocardic, miocardită, embolia arterei pulmonare, tamponada inimii.

În astfel de cazuri se tulbură procesele de contracție și relaxare a miofibrilelor ceea ce conduce la diminuarea forței și vitezei de contracție a miocardului, creșterea treptată a volumului restant și a volumului enddiastolic - survine *dilatația miogenă*. Dilatația miogenă, spre deosebire de dilatația tonogenă, nu este însoțită de creșterea volumului bătaie și a minut-volumului. În cardiomiocite la rând cu perturbările metabolice pot surveni și modificări structurale, din care cauză chiar dacă suprasolicitarea fizică este înlăturată, activitatea cardiacă poate să nu se redreseze.

Insuficiența acută a inimii este însoțită de modificări esențiale ale circulației – scade volumul sistolic și debitul cardiac, crește presiunea venoasă, hipoperfuzia organelor, hipoxia țesuturilor.

Hipertrofia miocardului.

La supraîncărcări repetate sau de lungă durată a inimii prin volum sau rezistență, în miocard se produc modificări structurale, în urma cărora masa musculară a inimii crește – survine *hipertrofia*. Hipertrofia miocardului se produce pe seama măririi volumului fibrelor cu creșterea numărului de unități funcționale în fiecare fibră, însă numărul total al cardiomiocitelor rămâne același.

În dinamica modificărilor funcționale metabolice și structurale ale miocardului, în cadrul hipertrofiei compensatorii a inimii se evidențiază trei faze principale (Ф.Мерсон).

1. Faza accidentală se dezvoltă imediat, consecutiv creșterii sarcinii. În această perioadă intensitatea funcționării structurilor miocardului (IFS) crește deoarece are loc hiperfuncția inimii încă nehipertrofiată. Ca urmare a creșterii IFS se intensifică energogeneza, se activează aparatul genetic al celulei, cu intensificarea sintezei de ARN și, respectiv, a sintezei proteice. Crește volumul de oxigen utilizat de o unitate a masei miocardice, crește fosforilarea oxidativă, adică resinteza de ATP pe cale aerobă. Însă această resinteză crescută de ATP nu acoperă cerințele, deoarece energia se cheltuie atât pentru asigurarea funcției crescute, cât și pentru asigurarea sintezei proteice intensificate. Se mobilizează căile anaerobe de resinteză a energiei. În miocardiocite dispare glicogenul, scade nivelul creatinfosfatului, cantitatea de potasiu intracelular scade, iar în celulă se acumulează sodiu. Ca urmare a activării glicolizei, în miocard se acumulează lactatul. Consecința nemijlocită a activării sintezei proteice este mărirea rapidă, în timp de câteva săptămâni, a masei cordului și funcția crescută este distribuită unei mase mai mari a structurilor efectoare, din care cauză IFS treptat se reîntoarce la nivelul ei normal.

Hipertrofia miocardului conduce la diminuarea sarcini funcționale raportată la o unitate de masă musculară a miocardului până la valoarea ei normală. Intensitatea funcționării structurilor se normalizează, având ca consecință normalizarea proceselor metabolice în miocard.

2. Faza hipertrofiei încheiate și hiperfuncției relativ stabile.

În această fază procesul de hipertrofie este finisat. Masa miocardului e mărită cu 100-120% și mai mult nu crește. IFS s-a normalizat. Schimbări patologice în metabolismul și structura miocardului nu se constată, consumul de

oxigen, energogeneza, conținutul compușilor macroergici nu se deosebesc de cele normale. Indicii hemodinamici s-au normalizat.

Normalizarea IFS face ca inima hipertrofiată să se adapteze la solicitări crescute și timp îndelungat să le compenseze fără manifestări de epuizare (de exemplu în vicii cardiace compensate).

Inima hipertrofiată se deosebește de cea normală printr-un șir de *particularități metabolice, funcționale și structurale*, care, pe de o parte oferă miocardului hipertrofiat posibilități de a se isprăvi cu suprasolicitările de lungă durată, pe de altă parte – crează premise pentru apariția modificărilor patologice în miocardul hipertrofiat.

Creșterea diferitor structuri morfofuncționale în inima hipertrofiată este dezechilibrată.

În cadrul dezvoltării hipertrofiei miocardului în mod inevitabil este angajat și aparatul nervos al cordului. Se constată funcționarea amplificată a elementelor nervoase intra- și extracardiace, însă creșterea terminațiilor nervoase rămâne în urma creșterii masei miocardului contractil. Influențele trofice se dereglează, scade conținutul de noradrenalină în miocard, ceea ce conduce la înrăutățirea proprietăților contractile ale acestuia - mobilizarea rezervelor cordului devine deficilă.

Creșterea masei fibrelor musculare nu este însoțită de o creștere adecvată a rețelei capilare coronariene. Hipertrofia face ca masa miocardică tributară fiecărui capilar să crească, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o insuficiență coronariană relativă și, respectiv, *hipoxia relativă* - rezerva coronariană la efort scade. (să se dea schema).

Creșterea masei inimii are loc ca urmare a măririi volumului fiecărei fibre musculare ceea ce se asociază cu modificări ale corelațiilor structurilor intracelulare. Volumul celulei crește *proporțional cubului* dimensiunilor liniare, iar suprafața – crește *proporțional patratului* lor

(crește volumul fibrei raportat la suprafață), ce conduce la *micșorarea suprafeței celulare, raportată la o unitate de masă a celulei*. Luând în considerație, că în sarcolemă sunt localizați receptorii proteici, enzimele ce asigură transportul transmembranar al cationilor și al substratelor metabolice, modificările indicate contribuie la instalarea dezechilibrului ionic, tulburarea metabolismului și funcției cardiomiocitelor.

Membrana celulară are o deosebită importanță în propagarea excitației, cuplarea proceselor excitației și contracției, realizată prin sistemul tubular și reticulul sarcoplasmatic. Deoarece creșterea acestor formațiuni în hipertrofia fibrelor musculare de asemenea retardează, se crează premise pentru tulburarea proceselor de contracție și relaxare a cardiomiocitelor: *ca urmare a reducerii ieșirii Ca^{2+} în mioplasmă se compromite contracția, ca urmare a dificultăților recaptării Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmatic - se tulbură relaxarea.* Uneori pot apărea contracturi locale ale unor cardiomiocite.

În procesul de dezvoltare a hipertrofiei, în faza inițială, masa mitocondriilor se mărește mai repede comparativ cu masa proteinelor contractile. Astfel se crează condiții pentru aprovizionarea energetică suficientă a cordului funcțional suprasolicitat. Însă ulterior, pe măsura agravării procesului, mărirea masei mitocondriilor rămâne în urmă de creșterea masei citoplasmei. Mitocondriile încep a funcționa cu supraîncărcare maximală, în ele se produc modificări distructive, eficacitatea funcțională a lor scade, se tulbură fosforilarea oxidativă. Aceasta conduce la *întrăutățirea aprovizionării cu energie a celulei hipertrofiate.*

Ca urmare a micșorării relative a numărului de mitocondrii, a suprafeței celulelor, rețelei capilare și, implicit, a deficitului de energie și a substratelor, necesare pentru biosinteza structurilor celulare, *se tulbură asigurarea plastică a cardiomiocitelor*

(Vezi și cap. “Procese patologice tipice celulare”)

Inima hipertrofiată posedă un aparat contractil crescut și, la etapele inițiale, energetic bine asigurat. Aceasta dă posibilitate de a îndeplini timp îndelungat un lucru mult mai mare, metabolismul în miocard fiind normal. Însă capacitatea de a se adapta la suprasolicități, diapazonul posibilităților adaptative, la cordul hipertrofiat, sunt limitate. Structurile intracelulare și tisulare dezzechilibrate fac inima hipertrofiată mai vulnerabilă în condiții nefavorabile.

Toate aceste devieri în cordul hipertrofiat, în cele din urmă contribuie la micșorarea forței contracțiilor cardiace și a vitezei procesului contractil – adică la dezvoltarea insuficienței cardiace.

Așa dar, hipertrofia miocardului în suprasolicități funcționale prezintă, pe de o parte, un mecanism destul de perfect de adaptare atât în condiții fiziologice cât și patologice, pe de altă parte – particularitățile metabolice, structurale și

funcționale, în miocardul hipertrofiat prezintă o premiză a dezvoltării patologiei cardiace.

3. Faza de epuizare treptată și cardiosclerozei progresive.

Se caracterizează prin schimbări metabolice și structurale profunde care treptat se acumulează în elementele contractile și energogeneratoare ale cardiomiocitelor.

Cum a fost menționat, masa musculară tributată fiecărui capilar crește, la fel crește și distanța de la capilar până la elementele utilizatoare de oxigen, crește consumul de oxigen în condițiile unei rețele coronariene nemodificate, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o hipoxie relativă. Hipoxia relativă prezintă unul din factorii principali ce determină modificările metabolice și structurale, caracteristice acestei perioade. În cardiomiocite se dezvoltă procese distrofice, necrobiotice și necroză. O parte din fibrele musculare pier și sunt înlocuite cu țesut conjunctiv, ceea ce constituie mecanismul de bază al cardiosclerozei

Ca urmare a cardiosclerozei masa elementelor contractile scade, din care cauză IFS din nou crește, ceea ce iarăși v-a stimula hipertrofia elementelor funcționale ale cardiomiocitelor nesclerozate.

Se tulbură aparatul reglator al cordului. Epuizarea progresivă a rezervelor compensatorii conduce la apariția insuficienței cardiace cronice și *insuficienței circulației sanguine.*

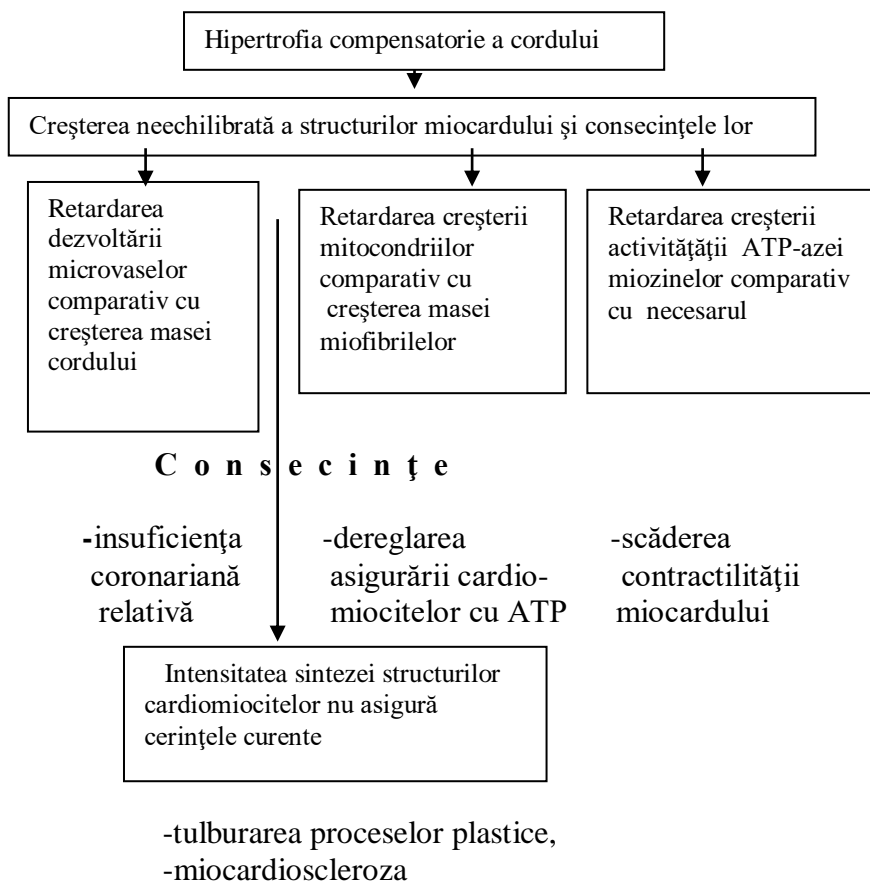


Fig.33.3 Mecanismele de bază ale decompensării inimii hipertrofiată

Mecanisme extracardiace de compensare (periferice)

În cazul în care mecanismele de compensare cardiace sunt depășite și nu pot să asigure menținerea debitului cardiac, sunt utilizate mecanisme de compensare extracardiace.

Redistribuirea debitului cardiac și centralizarea circulației.

În insuficiența cardiacă debitul cardiac și presiunea arterială scade, ceea ce prin intermediul baroreceptorilor stimulează activitatea simpatică. Deoarece vasele ce alimentează mușchii, viscerele, pielea posedă o inervație simpatică bogată, cu abundență de α_1 -adrenoreceptori, stimularea simpatică antrenează constricția vaselor acestor teritorii și redistribuirea debitului cardiac cu irigare preferențială a organelor de importanță vitală dotate predominant cu β -adrenoreceptori (creier, inimă). Fluxul sanguin crescut în organele vitale asigură cerințele lor metabolice în aceste condiții.

Creșterea desaturării hemoglobinei cu oxigen. Ca urmare a scăderii debitului cardiac se produc tulburări circulatorii cu instalarea hipoxiei de tip circulator. Carența de oxigen în țesuturi conduce la tulburări metabolice și creșterea concentrației H^+ , ceea ce majorează disocierea oxihemoglobinei și utilizarea mai eficientă în țesuturi a oxigenului disponibil.

Hiperventilația pulmonară. Ca urmare a insuficienței cardiace în organism se produce hipoxie de tip circulator, având ca consecință creșterea concentrației CO_2 și ionilor de hidrogen. Acești factori stimulează direct și în mod reflex centrul respirator cu efect de hiperventilație pulmonară. Astfel este asigurată restabilirea echilibrului dintre nivelul metabolismului și aportul de oxigen.

Constricția arteriolelor pulmonare. Acest mecanism se include în insuficiența ventriculară stângă, și este unul din mecanismele principale orientate spre preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar în astfel de situații. Ca urmare a creșterii presiunii în atrul stâng și venele pulmonare are loc stimularea baroreceptorilor de la aceste nivele și generarea reflexelor vasoconstrictorii, adresate arteriolelor pulmonare. Ca urmare a constricției reflexe a arteriolelor pulmonare, cantitatea de sânge ce vine spre inima stângă scade – scade presarcina inimii funcțional slăbită (reflexul Φ . Китаев). Astfel inima cu rezerve funcționale reduse se isprăvește cu sarcina fiziologică. Însă acest reflex majorează presiunea în artera pulmonară și astfel provoacă o suprasolicitare a ventriculului drept.

Intensificarea eritropoiezei prezintă unul din mecanismele compensatorii periferice de utilizare tardivă. Hipoxia țesuturilor în insuficiența cardiacă crește sinteza de eritropoietine (80-90% de eritropoietine se elaborează în rinichi), iar acestea la rândul lor cresc producerea de eritrocite. În consecință, capacitanța oxigenică a sângelui crește, conținutul de oxigen în sângele arterial crește,

asigurând compensarea hipoxiei circulatorii. Însă și acest mecanism este numai relativ util. Cu creșterea numărului de eritrocite crește și hematocritul și vâscozitatea sângelui, ceea ce prezintă o supraîncărcare suplimentară a inimii.

Intensificarea eritropoiezei și repunerea în circulație a eritrocitelor depozitate, la rând cu retenția hidrosalină, prezintă factorii de bază ce conduc la creșterea volumului sângelui curculant în insuficiența cardiacă .

Retenția hidrosalină este un alt mecanism extracardiac de utilizare tardivă.

Scăderea debitului cardiac în insuficiența cardiacă este apreciată de către volumoreceptorii sistemului arterial ca o scădere a volemiei, ceea ce antrenează o serie de mecanisme, care determină retenția de apă și sare. Astfel la stimularea volumoreceptorilor, prin mecanisme reflexe, crește sinteza și eliminările de aldosteron.

La rând cu aceasta în insuficiența cardiacă, ca urmare a hipoperfuziei rinichilor se activează sistemul juxtaglomerular renal cu descărcări crescute de renină și creșterea formării de angiotensină II, care nemijlocit stimulează celulele din zona glomerulară a corticosuprarenalelor cu creșterea secreției de aldosteron. Sub influența aldosteronului crește reabsorbția sodiului în canalicii renali distali, creșterea consecutivă a presiunii osmotice a sângelui și lichidului extracelular. Aceasta din urmă stimulează osmoreceptorii hipotalamici, care declanșează eliminări crescute de hormon antidiuretic cu scăderea diurezei, retenție hidrică și creșterea volemiei. Aceasta agravează și mai mult situația, deoarece volumul crescut al plasmii majorează presarcina inimii funcțional insuficiente.

Un alt mecanism compensator renal de utilizare tardivă are la bază creșterea eliminărilor de *atriopeptină* (*factorul natriuretic atrial*). Acest factor este elaborat de miocardul atrial ca răspuns la tahicardie și dilatarea excesivă a atriilor. Precum reiese din denumire, acest factor sporește eliminările renale ale sodiului. Atriopeptina inhibă secreția reninei și eliminările de adiuretină, ceea ce contribuie la eliminări crescute ale sodiului și apei cu urina. Astfel cantitatea de lichid în organism se micșorează, scade presarcina și, implicit, se ameliorează lucrul inimii.

Mecanismele compensatorii de reglare neuroendocrină

Reglarea neuroendocrină asigură desfășurarea coordonată a tuturor mecanismelor compensatorii, atât cardiace, cât și extracardiace. Activarea

neuroendocrină are loc ca urmare a modificărilor hemodinamice, în special, modificările de presiune în diferite sectoare ale sistemului circulator (creșterea presiunii în atri, venele cave, venele pulmonare, receptate de baroreceptori); modificări metabolice, survenite secundar tulburărilor circulatorii, detectate de chemoreceptori etc. Așa de exemplu stimularea baroreceptorilor vasculari și a chemoreceptorilor (stimulați de hipoxia tisulară) declanșează activarea simpatică. Ca urmare a stimulării simpatică se produc următoarele efecte: tahicardia, creșterea forței și vitezei de contractare și relaxare a cordului, vasoconstricție periferică și redistribuirea debitului cardiac cu irigație preferențială a organelor de importanță vitală, stimularea secreției de renină etc).

Activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron are loc ca urmare a stimulării baroreceptorilor, scăderii concentrației ionilor de sodiu la nivelul *macula densa*, activării simpatică.

33.1.5. Factorii patogenetici de bază ale insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă, apărută *primar* în urma leziunilor nemijlocite ale miocardului se caracterizează prin micșorarea tensiunii, pe care o dezvoltă miocardul, scăderea forței și vitezei de contractare și relaxare. Insuficiența cardiacă, apărută *secundar* suprasolicităților funcționale ale miocardului se produce consecutiv cardiosclerozei, și în cele din urmă la fel prin scăderea forței și vitezei de contractare și relaxare a miocardului.

Deci scăderea forței și vitezei de contracție și relaxare a miocardului prezintă o consecință a insuficienței cardiace indiferent de factorii care o provoacă. Acest fenomen oferă posibilitatea de a formula următoarea concluzie: în pofida diversității cauzelor și unor particularități ale etapelor inițiale ale patogeniei insuficienței cardiace, mecanismele finale ale ei – la nivel celular și molecular - sunt identice. Printre ele, ca mecanisme de bază, se menționează:

- 1) tulburările aprovizionării (asigurării) cu energie a cardiomiocitelor
- 2) alterarea aparatului membranal și a sistemelor enzimatică ale cardiomiocitelor
- 3) dezechilibrarea hidroelectrolitică în cardiomiocite
- 4) tulburarea reglării neuroumorale a funcției cordului.

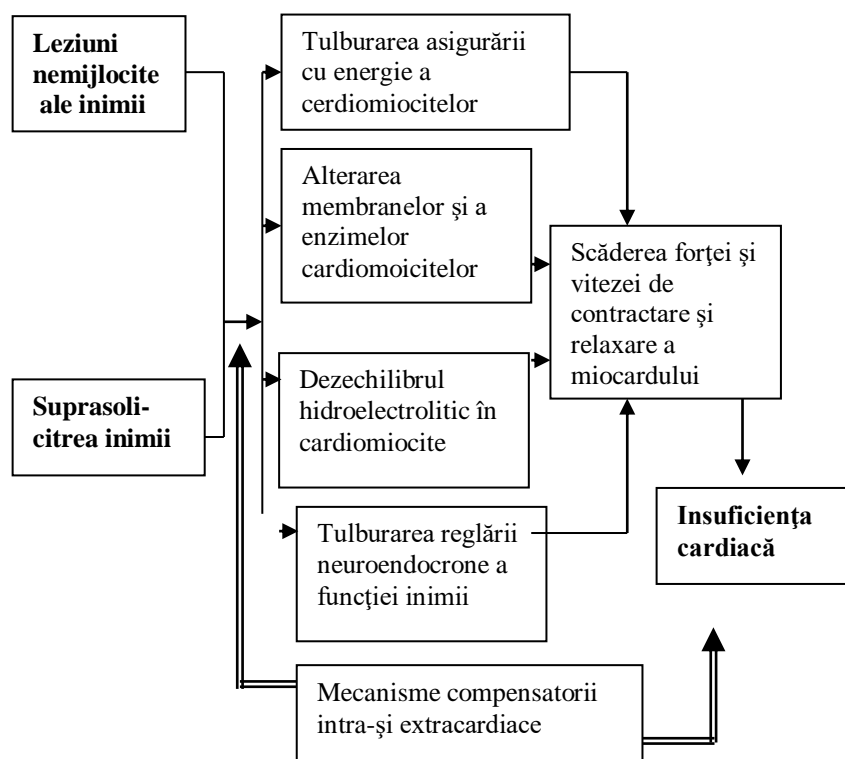


Fig.33.4 Verigile principale ale patogeniei insuficienței cardiace.

1.5.1 Tulburarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor

Dereglările aprovizionării cu energie a proceselor de bază ce au loc la nivelul cardiomiocitelor (în special a proceselor de contractie și relaxare) se produc consecutiv alterărilor mecanismelor de resinteză a ATP, transportului energiei spre structurile efectoare ale cardiomiocitelor, și utilizării energiei compușilor macroergici fosfați în aceste structuri. Reducerea sintezei ATP în fond se produce ca urmare a inhibiției proceselor de oxidare aerobă a

substratelor. Acest fenomen are loc din cauza că la acțiunea majorității factorilor patogeni, mai întâi de toate și într-o măsură mai mare sunt alterate mitocondriile.

În normă, în condiții aerobiotice, sursa principală de energie pentru miocard o constituie acizii grași superiori (AGS). Așa de exemplu, la oxidarea unei molecule de acid palmitic, care conține 16 atomi de carbon se formează 130 (!) molecule de ATP.

Ca urmare a alterării miocardului, sau la suprasolicități îndelungate ale lui, oxidarea AGS în mitocondrii se tulbură și sinteza de ATP scade. Sursa principală de ATP în aceste condiții devine calea glicolitică (anaerobă) de scindare a glucozei, eficacitatea căreia este aproximativ de 18 ori mai joasă, comparativ cu oxidarea ei mitocondrială și nu poate compensa deficitul compușilor macroergici fosfați.

Totodată au fost semnalate dovezi, conform cărora, insuficiența cardiacă poate să se dezvolte și în cazurile, în care nivelul de ATP este normal, sau acest nivel scade neesențial. Aceasta are loc din cauza că se dereglează sistemul de transport al energiei din locul de producere a ei spre structurile efectoare, utilizătoare de energie, în special spre miofibrile și reticulul sarcoplasmatic

Transportul energiei spre structurile efectoare este asigurat de către sistemul de transport cu ajutorul creatinfosfatului cu concursul enzimelor:

- 1) ATP-ADP-translocazei (care realizează transportul energiei ATP din matricea mitocondriilor prin membrana internă a lor) și
- 2) creatinfosfatkinazei mitocondriale, localizată la nivelul suprafeței exterioare a membranei interne a mitocondriilor (care asigură transportul legăturilor fosfomacroergice spre creatin cu formarea creatinfosfatului). Ulterior creatinfosfatul trece în citosol.

Prezența creatinfosfatkinazei în miofibrile și alte structuri efectoare, asigură utilizarea efectivă a creatinfosfatului pentru menținerea concentrației necesare de ATP

Sistemul de transport al energiei în cardiomiocite se alterează esențial de către factorii lezionali, ce determină dezvoltarea insuficienței cardiace. La acțiunea factorilor patogeni, ce provoacă insuficiența cardiacă, în cardiomiocite

mai întâi și într-o mai mare măsură scade nivelul creatinfosfatului, și apoi, într-o măsură mai mică și a ATP. În afară de aceasta, dezvoltarea insuficienței cardiace este însoțită de pierderi masive a creatinfosfatkinazei cardiomiocitelor. O dovadă a acestui fenomen este creșterea activității izoenzimei cardiace a acestui ferment în serul sanguin. Luând în considerație că circa 90% din cantitatea totală de energie este utilizată în reacțiile ce asigură procesul contractil (circa 70 % se utilizează la contracția miocardului, 15% - pentru transportul ionilor de calciu în reticulul sarcoplasmatic și schimbul cationilor în mitocondrii, 5% - pentru transferul activ al ionilor de sodiu prin sarcolemă), alterarea mecanismelor de asigurare cu ATP a aparatului efector al cardiomiocitelor, contribuie la scăderea rapidă și marcată a proprietăților contractile ale miocardului.

Insuficiența cardiacă ca rezultat al dereglărilor aprovizionării cu energie a miocardului poate să se dezvolte și în condițiile, în care producerea și transportul de energie sunt suficiente. Aceasta poate avea loc ca urmare a alterării *mecanismelor enzimatice de utilizare a energiei* la nivelul cardiomiocitelor, în special pe seama scăderii activității ATP-azelor. Aceasta mai întâi interesează ATP-aza miozinei, ATP-aza K^+Na^+ -dependentă din sarcolemă, ATP-aza Mg^{2+} -dependentă ale “pompei de calciu” a reticulului sarcoplasmatic. Ca urmare, energia ATP nu poate fi utilizată de către aparatul efector al cardiomiocitelor.

Așa dar, tulburarea asigurării cu energie a cardiomiocitelor la etapele de producere, transport și utilizare a ei poate fi atât un moment declanșator al scăderii funcției contractile a miocardului, precum și un factor esențial, ce agravează depresiunea contractilității.

33.1.5.2 Alterarea aparatului membranar și a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor

Mecanismele principale de alterare ale membranelor și enzimelor cardiomiocitelor sunt următoarele:

1) Intensificarea excesivă a proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor membranare cu formarea de radicali liberi și acțiunea cardiotoxică a produselor, rezultate din acest proces. Factorii principali ce contribuie la intensificarea reacțiilor de peroxidare a lipidelor în miocard sunt:

creșterea în miocard a conținutului de factori preoxidanți (produselor hidrolizei ATP, catecolaminelor, formelor reduse a metaboliților și coenzimelor, metalelor cu valență variabilă, în special a fierului mioglobinic);

b) scăderea activității și / sau a conținutului factorilor de protecție antioxidantă a cardiomiocitelor atât de origine enzimatică cât și neenzimatică (catalazei, glutatationperoxidazei, superoxidismutazei, tocoferolului, compușilor seleniului, acidului ascorbic etc);

c) excesul de substrat al oxidării peroxidice cu radicali liberi (acizilor grași superiori, fosfolipidelor, aminoacizilor).

2) Activarea excesivă a hidrolazelor cardiomiocitelor ca urmare a: acumulării în ele a ionilor de hidrogen (ionii de hidrogen contribuie la eliberarea și activarea hidrolazelor lizozomale);

acumulării ionilor de calciu (Ca^{2+} activează lipazele, fosfolipazele, proteazele libere și cele fixate pe membrană);

excesului de catecolamine, acizilor grași superiori, produselor, rezultate din oxidarea peroxidică cu radicali liberi, care activează fosfolipazele.

3) Acțiunea detergentă a produselor, rezultate din oxidarea peroxidică cu radicali liberi și hidrolizei lipidelor. Produsele rezultate din aceste reacții se incorporează în membrane, provocând în ele modificări conformaționale și contribuie la “expulzarea” din membrană atât a proteinelor integrale cât și celor periferice (“deproteinizarea” membranelor), lipidelor (“delipidizarea” membranelor), la fel și la formarea canalelor-clasterelor de permeabilitate transmembranară.

4) inhibiția proceselor de resinteză a moleculelor proteice și lipidice membranare denaturate, precum și sinteza lor *de novo*.

5) Modificarea conformației moleculelor proteice și lipidice, care se produc consecutiv deficitului aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor

6) Extinderea excesivă și microalterarea sarcolemei și a membranelor organelor miocardiocitelor, care se produce ca urmare a creșterii presiunii oncoteice și osmotice intracelulare, determinată de excesul cationilor hidrofilii (Na^+ Ca^{2+}), compușilor organici (lactatului, piruvatului, glucozei, adenilnucleotidelor etc).

În ansamblu, alterarea membranelor și enzimelor de către factorii indicați prezintă veriga principală, deseori – inițială a patogeniei insuficienței cardiace. Modificările fizico-chimice și conformaționale ale moleculelor proteice (structurale și enzimatic), lipidice, fosfolipidice și lipoproteice determină tulburări esențiale, deseori ireversibile, ale structurii și funcției membranelor și enzimelor, inclusiv, a mitocondriilor, reticulului sarcoplasmatic, miofibrilelor, sarcolemei și altor structuri ce asigură realizarea funcției contractile a inimii.

33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite

Dezechilibrul ionic se caracterizează prin tulburarea raportului dintre ioni în hialoplasmă și organelle celulare (mitocondrii, reticulul sarcoplasmatic, miofibrile), în hialoplasmă ca atare, și în sectoarele de pe ambele părți ale sarcolemei cardiomiocitelor.

Diferiți factori, care provoacă insuficiența cardiacă, tulbură aprovizionarea cu energie și alterează membrana cardiomiocitelor. Ca urmare, permeabilitatea membranelor pentru diferiți ioni se modifică esențial. Totodată se modifică și activitatea enzimelor ce asigură transportul transmembranar al cationilor. Ca rezultat se tulbură echilibrul și concentrația ionilor. În special aceasta se referă la transportul ionilor de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, adică anume a acelor ioni, care, în fond, determină realizarea a astfel de procese cum ar fi excitarea, cuplarea electrochimică, contractarea și relaxarea miocardului.

În insuficiența cardiacă scade activitatea ATP-azei K^+-Na^+ -dependente, ceea ce conduce la pierderea din hialoplasmă a ionilor de potasiu și acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu. Creșterea concentrației intracelulare de Na^+ determină reținerea în mioplasmă a Ca^{2+} . Acest fenomen se datorește tulburării funcționării mecanismului schimburilor ionice a sodiului și calciului. Acest mecanism asigură schimbul a doi ioni de sodiu, care intră în celulă, pe un ion de calciu, care iese din celulă și se realizează grație existenței unui căraș transmembranar comun pentru ionii de Na^+ și Ca^{2+} . Creșterea concentrației sodiului intracelular, care concurează cu calciu pentru naveta comună, împiedică ieșirea Ca^{2+} , contribuind astfel la acumularea ionilor de Ca^{2+} în celulă. Mai mult chiar, în variantele principale ale insuficienței cardiace creșterea conținutului de calciu intracelular este facilitată și de alți factori:

creșterea permeabilității sarcolemei, care în normă împiedică influxul în celulă a ionilor de Ca^{2+} după gradientul de concentrație; diminuarea activității pompei de calciu în reticulul sarcoplasmatic, care acumulează Ca^{2+} ; diminuarea capacității mecanismelor energodependente, responsabile pentru înlăturarea Ca^{2+} din sarcolemă. (Vezi și cap. *Leziuni celulare*)

Acumularea excesivă a Ca^{2+} în hialoplasmă, la rândul său, are câteva consecințe importante:

se tulbură relaxarea miofibrilelor, ce se manifestă prin creșterea presiunii enddiastolice sau chiar stop cardiac în sistolă (contractura ireversibilă a miocardului);

crește captarea de către mitocondrii a ionilor de Ca^{2+} , având ca consecință decuplarea fosforilării oxidative și scăderea conținutului de ATP, ceea ce și mai mult agravează alterările determinate de deficitul energetic. În condițiile deficitului de energie se intensifică glicoliza și ca urmare are loc acumularea ionilor de hidrogen. Excesul de protoni nu numai expulzează Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic, dar și concurează cu Ca^{2+} pentru situsurile de fixare cu protamina. Toate acestea determină o scădere considerabilă a funcției contractile a inimii;

activează proteazele și lipazele Ca^{2+} -dependente, care, cum a fost menționat, agravează alterarea aparatului membranal și al sistemelor enzimatic ale cardiomiocitelor.

Acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu și calciu contribuie la hiperhidratarea hialoplasmei și organelor cardiomiocitelor. În consecință are loc destinderea excesivă a membranelor, înrăutățirea aprovizionării celulelor cu energie (în legătură cu intumescența mitocondriilor, ruperea membranelor lor dereglărilor suplimentare ale mecanismelor de transport și utilizare a ATP), ceea ce sporește și mai mult alterarea membranelor.

În rezultatul hiperhidratării crește volumul celulelor și a organelor intracelulare.

33.1.5.4. Tulburarea reglării neuroumorale a funcției cordului

Influențele reglatoare nervoase și umorale în mare măsură modifică procesele ce au loc în celulele miocardului. În situații fiziologice ele asigură

mobilizarea și realizarea reacțiilor adaptative, ajustarea imediată și tardivă a funcției cordului la nevoile organismului.

În cadrul insuficienței cardiace, în formarea atât a reacțiilor adaptative cât și celor patologice, un rol primordial se atribuie mecanismelor influențelor nervoase asupra cordului (simpatic și parasimpatic)

Dezvoltarea insuficienței cardiace se caracterizează prin scăderea concentrației neuromediatorului sistemului nervos simpatic (noradrenalinei) în țesuturile inimii. Aceasta este determinată, în special, de doi factori: în primul rând, scade sinteza noradrenalinei în neuronii sistemului nervos simpatic (în normă circa 80% noradrenalină, care se găsește în miocard, se sintetizează în neuronii sistemului nervos simpatic), în rândul al doilea - se tulbură recaptarea de către terminațiunile nervoase a noradrenalinei din fisura sinaptică.

Una din cauzele fundamentale ale reprimării biosintezei neuromediatorului este scăderea activității tirozinhidroxilazei, enzimei, implicate în procesul de conversie a tirozinei și biosintezei catecolaminelor. Diminuarea recaptării neuromediatorului de către terminațiunile axonilor sistemului nervos simpatic se datorește, în special, deficitului de ATP (procesul recaptării neuromediatorului este energodependent), perturbărilor biochimice în miocard (acidoză, creșterea conținutului de potasiu extracelular), precum și consecința alterării membranelor terminațiunilor nervoase ale neuronilor simpatici. Insuficiența cardiacă este însoțită și de diminuarea efectelor cardiace, mediate de noradrenalină, ceea ce denotă scăderea proprietăților adrenreactive ale inimii.

Una din consecințele principale ce rezultă din diminuarea eficacității influențelor simpatic asupra miocardului este micșorarea gradului flexibilității și eficienței reglării inimii. Aceasta se manifestă, mai întâi de toate, prin scăderea performanțelor cardiace în diferite reacții adaptative, în special, în situații extreme.

Conținutul de acetilcolină – neuromediatorului sistemului nervos parasimpatic, precum și proprietățile colinreactive ale inimii, în diferite etape de dezvoltare a insuficienței cardiace, nu diferă esențial de cele normale, sau cresc nesemnificativ.

Consecințele insuficienței cardiace.

În cazul diminuării contractilității ventriculului stâng (insuficiența cardiacă stângă) crește presiunea de umplere în ventriculul stâng ceea ce va conduce la creșterea retrogradă a presiunii în atriul stâng, venele pulmonare și staza pulmonară. Ca urmare a stazei pulmonare poate apărea congestia pulmonară, iar în cazuri grave - edem pulmonar. Ca rezultat al congestiei pulmonare se produc tulburări ale difuziei gazelor la nivelul alveolelor (se lungește calea pentru difuzia gazelor) cu instalarea hipoxemiei și hipoxiei.

Ca urmare a insuficienței cardiace și diminuării debitului sistolic scade debitul cardiac (minut-volumul) și se instalează *insuficiența circulatorie* și în consecință - hipoxia circulatorie. Hipoxia la rândul său antrenează un șir de reacții compensatorii, orientate spre asigurarea organismului cu oxigen: crește volumul sângelui circulant (pe seama intensificării eritropoiezei și repunerii în circulație a eritrocitelor depozitate), se produce constricția vaselor periferice și redistribuirea debitului cardiac cu irigare preferențială a organelor de importanța vitală, dispneea etc.

Scăderea debitului cardiac poate duce la insuficiența funcțională a unor organe (rinichi, ficat, creier).

În cazul deficitului contractil al ventriculului drept (insuficiența cardiacă dreaptă) crește presiunea de umplere a ventriculului drept ceea ce va conduce la creșterea retrogradă a presiunii în atriul drept, venele cave și staza venoasă în marea circulație – ficat, alte organe ale cavității abdominale, membrele inferioare.

Insuficiența ventriculară dreapta survine, de regulă, secundar unor afecțiuni ce produc creșterea rezistenței periferice în mica circulație (emfizem pulmonar, pneumoscleroză etc).

Consecutiv stazei venoase în ficat se produce hipoxie hepatică și proliferarea reactivă a țesutului conjunctiv cu evoluție spre ciroză hepatică. La rândul său ciroza hepatică va conduce la hipertensiune portală și staza venoasă în sistemul portal, inclusiv în intestinul subțire, având ca consecință malabsorbția intestinală.

Staza venoasă în ficat se asociază cu tulburări funcționale ale ficatului (se tulbură metabolismul glucidic, proteic, lipidic, pigmentilor biliari, funcția de barieră a ficatului).

Staza venoasă în membrele inferioare prezintă unul din factorii primordiali,

implicați în producerea edemelor cardiace (vezi cap. "Edemele cardiace").

3.2. Procese patologice în endocard. Dereglarea hemodinamicii intrcardiace.

Dereglările hemodinamicii intracardiace se produc în valvulopatii congenitale sau dobândite (vicii cardiace dobândite, defecte septale ventriculare și atriale, persistența canalului arterial, persistența foramen ovale și altor cardiopatii congenitale).

Etiologie generală. Leziunile aparatului valvular al inimii apar de cele mai multe ori ca urmare a proceselor inflamatorii ale endocardului. În urma fenomenelor inflamatorii, mobilitatea valvelor scade, are loc proliferarea țesutului conjunctiv, care duce la organizarea procesului inflamator, sclerozarea și insuficiența valvelor, sau la simfiza marginilor acestora și stenoza consecutivă a orificiilor

Leziunile valvulare prezintă uneori un caracter distrofic, de exemplu în alterări ateroscleroase a lor.

În unele cazuri insuficiența valvelor se produce ca urmare a lărgirii excesive a inelului atrioventricular (de ex., la dilatația excesivă a ventriculilor), prin afectarea mușchilor papilari, prin afectarea cordajelor tendinoase.

Cardiopatiile congenitale în majoritatea cazurilor sunt rezultatul tulburării embriogenezei sub influența factorilor nocivi de mediu.

De cele mai multe ori sunt afectate valvele inimii stângi. Leziunile valvelor inimii drepte se constată mult mai rar.

33.2.1 Insuficiența mitrală

Insuficiența mitrală prezintă regurgitarea sângelui în timpul sistolei din ventriculul stâng în atriul stâng. Aceasta este cea mai frecventă patologie a aparatului valvular al inimii și provoacă tulburarea circulației sanguine.

În insuficiența mitrală în timpul sistolei ventriculare o parte de sânge din ventriculul stâng refluiează în atriul stâng. Deoarece reîntoarcerea venoasă este normală, cantitatea de sânge care se acumulează în atriul stâng este mai mare (sângele venit din venele pulmonare + fracția de sânge suplimentară, refluiată din ventriculul stâng). Volumul crescut de sânge în atriul stâng conduce la dilatația lui și creșterea forței de contracție. În timpul diastolei ulterioare în ventriculul stâng pătrunde un volum mai mare de sânge. Se produce o

suprasolicitare prin volum a ventriculului stâng, dilatația lui tonogenă cu includerea mecanismului Frank-Starling de compensare. În timpul sistolei ulterioare a ventriculului stâng, datorită mobilizării mecanismului Frank-Starling, o cantitate mai mare de sânge este preluată și ejectată (o parte refluiează în atriul stâng, iar o fracție mai mare în aortă), astfel realizându-se compensarea.

În insuficiența mitrală în urma regurgitării sângelui în atriul stâng scade atât tensiunea endsistolică în ventriculului stâng, cât și raza acestuia. Conform legii Laplace tensiunea parietală miocardică este produsul dintre presiunea intraventriculară și raza ventriculului. Deci tensiunea parietală a ventriculului stâng în insuficiența mitrală scade, scade și cantitatea de energie necesară pentru susținerea tensiunii parietale, ceea ce permite ca o mai mare parte din energia contractilă să fie cheltuită pentru scurtarea fibrelor miocardice. Datorită reducerii tensiunii parietale a ventriculului stâng, consumul de oxigen este minimal. Astfel reducerea tensiunii parietale a ventriculului stâng permite acestuia o susținere îndelungată a debitului cardiac și compensarea perfectă a echilibrului hemodinamic

Suprasolicitarea de lungă durată a ventriculului stâng și atriului stâng contribuie la hipertrofia compensatorie a lor. Ulterior ce produce cardioscleroza și epuizarea ventriculului stâng și insuficiența cardiacă stângă. Tulburările indicilor hemodinamici sunt similare celor din insuficiența cardiacă survenită la suprasolicitarea inimii prin volum.

Creșterea volumului de sânge în atriul stâng, are ca consecință creșterea presiunii în atriul stâng, care se transmite retrograd în venele pulmonare. Ca urmare a creșterii presiunii în venele pulmonare se produce congestia pulmonară, iar în cazurile în care presiunea în venele pulmonare depășește presiunea coloidoosmotică (mai mult de 25 mm Hg) lichidul extravazează, formând edem pulmonar.

Unul din mecanismele principale, orientate spre preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar în astfel de situații, este constricția reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Китаев). Datorită acestei vasoconstricții reîntoarcerea venoasă spre inima stângă se micșorează, astfel ventriculul stâng, funcțional slăbit, reușește să se isprăvească cu sarcina fiziologică, ceea ce

contribuie la micșorarea presiunii în venele pulmonare și reducerea pericolului dezvoltării edemului pulmonar.

Creșterea presiunii în venele pulmonare, la rând cu spasmul arteriolelor pulmonare, opune o rezistență suplimentară circulației în arborele trunchiului pulmonar, din care cauză se produce o suprasolicitare prin rezistență a ventriculului drept. Suprasolicitarea funcțională de lungă durată a ventriculului drept are ca consecință hipertrofia acestuia. Deoarece rezervele funcționale ale ventriculului drept sunt mult mai reduse comparativ cu cel stâng, ventriculul drept cedează foarte curând, contribuind astfel la dezvoltarea insuficienței cardiace globale și la tulburări hemodinamice dramatice.

33.2.2 Stenoza mitrală .

Prezintă leziuni ale valvelor mitrale, în care se produce un obstacol la trecerea liberă a sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng.

În majoritatea cazurilor se produce ca urmare a proceselor inflamatorii la nivelul valvelor bicuspidale și deseori este asociată cu insuficiența mitrală. Ca urmare a procesului inflamator are loc sudura comisurilor valvulare și strâmtorarea orificiului mitral.

Stenoza mitrală produce un obstacol în trecerea sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng. Astfel are loc o suprasolicitare prin rezistență a atriului stâng cu includerea mecanismului homeometric de compensare. Hiperfuncția compensatorie a atriului stâng antrenează hipertrofia compensatorie a lui. În stenozele moderate, datorită hipertrofiei, atriul stâng reușește să învingă rezistența opusă și umplerea diastolică a ventriculului stâng este normală. Mai târziu însă, se dezvoltă insuficiența atriului stâng, presiunea diastolică în atriul stâng crește și se produce dilatația lui. Ca urmare a creșterii presiunii în atriul stâng conduce consecutiv la creșterea presiunii în venele și capilarele pulmonare, vasoconstricția reflexă a arteriolelor pulmonare (Reflexul Китаев), hipertensiune arterială pulmonară. Hipertensiunea arterială pulmonară opune rezistență ventriculului drept – fenomen care impune hiperdinamia ventriculului drept și, ulterior, hipertrofia și dilatarea cavității lui. În cele din urmă poate surveni insuficiența ventriculului drept cu instalarea insuficienței cardiace globale.

În stenoze mitrale severe volumul de sânge propulsat în ventriculul stâng scade, din care cauză umplerea diastolică, deci și extinderea miofibrilelor

ventriculului stâng sunt insuficiente. În astfel de condiții mecanismul Frank-Starling este compromis și forța contracțiilor cardiace scade. Volumul bătaie scade și implicit scade și debitul cardiac, ceea ce determină scăderea tensiunii arteriale sistemice și tulburări circulatorii în astfel de patologii. Totodată, după cum a fost menționat, suprasolicitarea prin rezistență a ventriculului drept, în cele din urmă determină epuizarea funcțională a acestuia, și instalarea insuficienței cardiace globale

33.2.3 Insuficiența aortică.

Prezintă închiderea incompletă a orificiului aortic. Ca urmare a închiderii incomplete a orificiului aortic, în timpul diastolei are loc regurgitarea sângelui din aortă în ventriculul stâng.

Volumul sângelui regurgitat din aortă în ventriculul stâng în timpul diastolei este determinată de următorii factorii :

mărimea orificiului, prin care se produce regurgitarea;

rezistența vasculară periferică și presiunea diastolică în aortă (rezistența crescută majorează regurgitarea, iar cea scăzută diminuează regurgitarea);

frecvența cardiacă (în bradicardie timpul diastolei crește, deci crește și volumul de sânge regurgitat în acest timp, în tahicardie volumul sângelui regurgitat scade prin reducerea timpului diastolei;

proprietățile diastolice ale ventriculului stâng (în insuficiența aortică cronică ventriculul se dilată treptat și se hipertrofiază, complianța diastolică crește, ceea ce permite acceptarea unui volum crescut fără creșterea presiunii diastolice; în insuficiența aortică acută ventriculul stâng, în lipsa hipertrofiei și dilatației, va primi un volum de sânge mai mic).

În insuficiența aortică ventriculul stâng în fiecare diastolă primește nu numai sângele din atriul stâng, ci și din aortă. În consecință crește umplerea diastolică a ventriculului stâng, survine dilatarea lui tonogenă și suprasolicitarea prin volum. În astfel de situații se include mecanismul heterometric de compensare, hiperfuncția și ca rezultat, hipertrofia compensatorie ceea ce face posibilă menținerea echilibrului hemodinamic.

Hipertrofia cordului conduce succesiv la dezvoltarea cardiosclerozei cu reducerea eiecției sistolice, micșorarea volumului bătaie, creșterea volumul restant (endsistolic). Aceasta conduce la dilatarea miogenă a ventriculului stâng

cu scăderea considerabilă a performanțelor sale. Se dezvoltă insuficiența circulatorie ca urmare a insuficienței cardiace stânga.

În insuficiența aortică consecutiv scăderii presiunii diastolice în porțiunea inițială a aortei are loc scăderea fluxului coronarian, ischemia miocardică, contribuind astfel la producerea insuficienței cardiace și a insuficienței circulatorii.

Dilatarea excesivă a ventriculului stâng și a orificiului mitral conduce la apariția insuficienței mitrale relative cu toate consecințele specifice.

33.2.4 Stenoza aortică .

Prezintă un obstacol în calea ejecției sângelui din ventriculul stâng în aortă. Grație creșterii rezistenței opuse ejecției se produce suprasolicitarea ventriculului stâng prin rezistență cu includerea mecanismului homeometric de compensare. Presiunea intraventriculară și tensiunea parietală a ventriculului stâng cresc. Durata perioadei de ejecție crește, iar viteza contracției și a ejecției se măresc. Hiperfuncția compensatorie predominant homeometrică antrenează hipertrofia compensatorie a cordului. Cordul hipertrofiat dezvoltă o forță de contracție mai mare, ceea ce face posibilă învingerea rezistenței și menținerea debitului normal prin orificiul stenozat, preîntâmpinând, astfel, dezvoltarea insuficienței circulatorii un timp îndelungat.

În faza finală a hipertrofiei în miocard se crează condiții ce determină dezvoltarea cardiosclerozei. Ca rezultat funcția sistolică scade și se dezvoltă insuficiența ventriculară stânga. În urma scăderii ejecției sistolice scade debitul cardiac ceea ce determină scăderea presiunii arteriale. Irigația cu sânge a diferitor organe este compromisă ceea ce determină tulburări funcționale ale encefalului, rinichilor, ficatului etc. Scăderea apreciabilă a presiunii în aortă determină reducerea fluxului coronarian și ischemia miocardului, ceea ce clinic se poate manifesta prin episoade de stenocardie.

În rezultatul insuficienței contractile ale ventriculului stâng crește volumul sângelui restant, ceea ce va conduce la creșterea presiunii și volumului enddiastolic și dilatarea lui. Aceasta determină creșterea retrogradă a presiunii în atrul stâng și în venele pulmonare. Ulterior crește și presiunea în artera pulmonară. Aceasta din urmă determină hiperfuncția și hipertrofia ventriculului drept, care fiind mult mai slab ca ventriculul stâng, repede cedează, favorizând dezvoltarea insuficienței cardiace globale.

33.2.5 Insuficiența tricuspidiană

Prezintă închiderea incompletă a valvei tricuspide în timpul sistolei ventriculului drept, ceea ce permite trecerea sângelui din ventriculul drept în atrul drept

Ca urmare a insuficienței tricuspidiene în timpul sistolei o parte de sânge refluează din ventriculul drept în atrul drept. Umplerea diastolică a atrului drept va crește (sângele venit din venele cave + sângele refluiat din ventriculul drept). În diastola ulterioară se produce o supraîncărcare cu volum și hiperfuncția predominant heterometrică a ventriculului drept. Hiperfuncția ventriculului drept antrenează hipertrofia acestuia.

Rezervele funcționale ale ventriculului drept sunt mult mai reduse comparativ cu cele a ventriculului stâng, deaceia în caz de suprasolicitări el cedează mult mai repede. Survine insuficiența ventriculară dreaptă și o dilatație ventriculară suplimentară, care dilată și mai mult inelul tricuspidian, agravând astfel insuficiența tricuspidiană deacum existentă.

Creșterea presiunii în ventriculul și atrul drept se reflectă retrograd în sistemul venei cave prin staza venoasă în marea circulație. În organe și țesuturi se produce hipoxie circulatorie, care la rândul său conduce la tulburări metabolice și tulburarea funcției. Astfel, staza venoasă în ficat conduce la hipoxia parenchimului hepatic, procese distrofice și proliferarea reactivă a țesutului conjunctiv cu dezvoltarea cirozei hepatice cardiogene. Ciroza hepatică, la rândul său, determină hipertensiune portală, extravazarea și acumularea lichidului în cavitatea peritoneală – ascita.

Staza venoasă în marea circulație contribuie la dezvoltarea edemelor periferice.

La regurgitația tricuspidiană moderată volumul de sânge propulsat în artera pulmonară este suficient. În cazurile în care presiunea în circulația pulmonară este crescută, volumul de sânge propulsat în artera pulmonară scade simțitor și crește volumul de sânge regurgitat în atrul drept. Aceasta se petrece din cauza că în astfel de situații ventriculul drept se va goli mai ușor în atrul drept decât în artera pulmonară, având ca consecință tulburări hemodinamice serioase în ambele circulații.

3.2.6 Stenoza tricuspidiană

Stenoza tricuspidiană prezintă un obstacol în calea fluxului sanguin din atriu drept în ventriculul drept. Ca urmare are loc creșterea presiunii în atriu drept și dilatarea acestuia. Creșterea presiunii în atriu drept se reflectă retrograd asupra venelor cave, din care cauză se produce staza venoasă în viscere cu repercusiuni serioase asupra funcției acestora.

Scăderea fluxului sanguin prin orificiul atrioventricular drept are ca consecință scăderea minutvolumului ventriculului drept deci și a fluxului sanguin spre inima stângă. Aceasta antrenează neangajarea funcțională suficientă a compartimentelor inimii stângi și tulburări hemodinamice serioase (scade umplerea diastolică a ventriculului drept ceea ce determină scăderea volumului bătaie și a debitului cardiac, scăderea presiunii arteriale. Se tulbură irigarea cu sânge a viscerelor, ceea ce determină tulburări funcționale ale acestora.

Staza venoasă în marea circulație determină hipoxia țesuturilor și tulburări metabolice în țesuturi

33.2.7. Viciile cardiace congenitale

Generalități. La făt schimbul de CO₂ și O₂ se realizează la nivelul placentei. Plămâni nu funcționează ca un organ specializat, din care cauză la făt circulația sanguină este unică – cea sistemică. De la placentă sângele prin vasele cordonului ombilical nimereste în v. cava inferioară, atriu drept și de aici, prin foramen ovale, o parte din sânge trece în atriu stâng, ventriculul stâng, aortă. O altă parte de sânge din atriu drept trece în ventriculul drept și mai departe în artera pulmonară. Din artera pulmonară fracția majoră de sânge prin canalul arterial (Batolli) trece în aortă și doar o cantitate mică de sânge trece prin plămâni. (Sângele parvenit în atriu drept prin v. cava superioară urmează același traseu). Din aortă prin arterele ombilicale sângele nimereste în placentă, unde se realizează schimbul de gaze.

După naștere canalul arterial și foramen ovale se închid. Circulația placentară este deconectată prin separarea placentei. Astfel în perioada postnatală se instalează cele două circulații independente în serie.

Etiologie generală. În etiologia cardiopatiilor congenitale sunt implicați atât factorii de mediu cât și cei ereditari

În majoritatea cazurilor cardiopatiile congenitale sunt rezultatul tulburării embriogenezei sub influența factorilor de mediu. Cea mai vulnerabilă perioadă

în această privință sunt primele 6-8 săptămâni de sarcină. Factorii de mediu ce tulbură embriogeneza pot fi fizici (acțiunea razelor ionizante), chimici, inclusiv medicamente (citostatice, antibiotice, progesteron), intoxicație alcoolică la gravide, carența de vitamine sau microelemente, diabet zaharat la gravide, factori biologici (infecții virale la gravide – rubeola, herpes).

În aproximativ 10% din cazuri cardiopatiile congenitale prezintă anomalii ereditare și se produc ca rezultat al mutațiilor genice sau anomaliilor cromozomiale. Așa de exemplu în sindromul Down se constată defecte septale (atriale și ventriculare), persistența canalului arterial, tetralogia Fallot; în sindromul Turner se constată coarctarea aortică, defecte septale ventriculare etc. Deseori există o asociere a factorilor de mediu cu cei ereditari

Patogenie generală. În comunicările intercavitare prin foramen ovale, canalul arterial sau defectele septale se constată șunturi stânga - dreapta sau dreapta - stânga.

Direcția unui șunt este determinată de următorii factori:

Diferența de presiune de o parte și cealaltă a comunicării;

Rezistența opusă expulzării sângelui din cavitățile comunicante;

Mărimea comunicării.

În șunturile cu flux sanguin stânga – dreapta (șunt arterio-venos) tulburările hemodinamice sunt determinate, în special, de suprasolicitarea prin volum a ventriculului drept

(de exemplu în defecte septale atriale), a ventriculului stâng (de exemplu la persistența canalului arterial) sau suprasolicitarea poate fi a ambilor ventriculi (cum se constată în defectele septale ventriculare). În astfel de situații, consecutiv suprasolicitațiilor, se produce hipertrofia compartimentelor cardiace respective cu evoluție spre cardioscleroză și insuficiență cardiacă.

În șunturile cu flux sanguin dreapta stânga (șunt veno-arterial) patogenia este dominată de hipoxemie. Hipoxemia se produce din cauza că în astfel de șunturi are loc amestecarea sângelui venos cu cel arterial. Pe de altă parte hipoxemia este determinată și de fluxul pulmonar scăzut care se constată în astfel de șunturi. O parte din sângele venos nu trece prin plămâni și schimbul de gaze nu se efectuează, ceea ce și mai mult accentuează hipoxemia. Ca urmare a hipoxemiei se instalează hipoxia țesuturilor, care determină tulburări metabolice, acidoză metabolică, dispnee, eritrocitoză absolută secundară.

Dereglările ritmului cardiac.

Dereglările de ritm sunt condiționate de perturbarea separată sau combinată a principalelor funcții ale inimii: automatismului, excitabilității, conductibilității.

Nodulul sinusal, situat în atriul drept, este pacemaker de gradul I (dominant), care în mod normal generează 60-80 impulsuri pe minut. Automatismul nodulului atrioventricular (pacemaker gr II) este de 40-60 impulsuri pe minut, iar cel al fibrelor Purkinje (pacemaker gr III) - 15-40 imp/min.

La normal impulsul generat de nodulul sinusal se transmite atriilor și ventriculilor, producând excitația și contracția acestora și pe parcurs descărcând pacemakerii de gr. II și III. Nodulul sinusal este numit pacemaker *nomotopic*, iar orice pacemaker localizat în afara nodului sinusal este numit *ectopic*. Ritmurile generate de acești pacemakeri sunt numite respectiv *nomotopic* și *ectopic*. Răspândirea normală a impulsului din nodulul sinusal și excitația atriilor și ventriculilor înregistrează pe electrocardiogramă (ECG) unde P, QRS și T obișnuite.

33.3.1. Aritmii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal *Tahicardia sinusală.*

Tahicardia sinusală se caracterizează prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace.

Cauze. Poate fi provocată de următorii factori:

1) activația influențelor simpatice asupra inimii (în efort fizic, stres emoțional, hipotensiunea arterială acută, creșterea presiunii în atriul drept, hipertermie, febră etc.);

2) diminuarea influențelor sistemului nervos parasimpatic asupra inimii (la alterarea nucleelor subcorticale, nucleelor bulbului rahidian, a căilor de conducere, a ganglionilor parasimpatici, în rezultatul scăderii proprietăților colinoreactive ale miocardului);

3) afectarea nodulului sinusal în procese inflamatorii, ischemie, necroză, la acțiunea directă a diferitor factori infecțioși, toxici asupra nodulului sinusal).

Patogenie. Fenomenele electrofiziologice de bază ale tahicardiei sinusale sunt scăderea gradului de repolarizare, accelerarea proceselor de depolarizare

spontană diastolică lentă și scăderea potențialului prag a celulelor nodulului sinusal. În aceste cazuri funcția de pacemaker e realizată la fel de nodulul sinusal, însă frecvența cardiacă e mai mare de 80/min. Propagarea impulsului prin atri și ventriculi nu e modificată, deaceia pe ECG se înregistrează unde P, QRS și T obișnuite. Intervalul R - R e micșorat dar egal.

Consecințe. În tahicardii moderate crește minut - volumul, tensiunea arterială și viteza circulației sanguine ceea ce contribuie la aprovizionarea optimă cu oxigen și substraturi metabolice a țesuturilor și prezintă un mecanism adaptativ important în efort fizic, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială acută etc.

Totuși din cauza scurtării diastolei și creșterii exagerate a consumului de oxigen utilitatea tahicardiei ca mecanism de compensare este doar relativă. În tahicardii severe umplerea diastolică a ventriculilor este insuficientă, din care cauză nu tot sângele care vine spre ventriculi este pompat în circulație și prin consecință scade presiunea arterială sistemică. Cosecutiv crește presiunea în atriul stâng, care se transmite retrograd în venele pulmonare, determinând, vasoconstricția reflexă a arteriolelor pulmonare și creșterea rezistenței pulmonare.

În urma scăderii tensiunii arteriale și a debitului cardiac se produce hipoperfuzia tuturor organelor și tulburarea funcției acestora. Astfel, hipoperfuzia renală conduce la scăderea diurezei și activarea aparatului juxtaglomerular cu descărcări crescute de renină; diminuarea fluxului sanguin cerebral duce la tulburarea funcției encefalului etc. În tahicardii severe scurtarea diastolei diminuează fluxul sanguin coronar, din care cauză se produce ischemia miocardică cu episoade de stenocardie și scăderea performanțelor cardiace.

Bradycardia sinusală.

Se manifestă prin scăderea frecvenței contracțiilor cardiace mai jos de 60 bătăi/minut (dar nu mai puțin de 30 bătăi /min), cu intervale egale. Funcția de pacemaker o îndeplinește nodulul sinusal. În bradicardie scăderea frecvenței cardiace se datorează în special alungirii diastolei, în timpul ce durată sistolei suferă modificări neînsemnate.

Etiologie. Bradycardia sinusală poate fi provocată de următorii factori:

1) activarea influențelor vagale asupra inimii la excitarea nucleilor sau a terminațiilor nervoase a nervului vag ca urmare a creșterii presiunii intracraniene în meningite, encefalite, hemoragii intracraniene, tumori și comotii cerebrale, creșterea presiunii intraventriculare și a tonusului miocardului (reflexul Bezold-Jarisch), la compresia globilor oculari (reflexul Dagnini-Aschner), compresia zonei bifurcației carotidelor (reflexul Hering), plexului solar etc.;

2) diminuarea influențelor simpatică asupra inimii (afecțiunile hipotalamusului, a căilor eferente, ganglionilor și terminațiilor nervoase ale sistemului nervos simpatic, scăderea proprietăților adrenoreactive ale inimii;

3) acțiunea nemijlocită a factorilor nocivi asupra celulelor nodulului sinusal (trauma mecanică, hemoragii, necroză, factori toxici, substanțe medicamentoase - chinina, digitalicele, colinomimeticele, opiaceele, diferiți metaboliți - bilirubina liberă, acizii biliari).

Patogenie. Sistemul nervos parasimpatic prin mediatorul său acetilcolina reduce frecvența contracțiilor cardiace prin prelungirea duratei de depolarizare diastolică și prin creșterea valorii potențialului diastolic maxim și în sumă scade excitabilitatea nodulului sinusal. La o acțiune exagerată sau de lungă durată factorii etiologici enumerați pot să producă nu numai bradicardie sinusală dar chiar stoparea tranzitorie a generării impulsurilor în nodulul sinusal. O astfel de situație poartă denumirea de “refuzul nodulului sinusal”, “sinus arrest”. Pe ECG se înregistrează o pauză lungă (lipsa PQRST – izolinie), care depășește două intervale R - R normale.

Consecințe. Bradicardia sinusală, în cazul în care frecvența cardiacă scade sub 40 contracții pe minut, poate determina scăderea debitului cardiac, și implicit, insuficiență circulatorie. În bradicardii severe tulburările hemodinamice sunt similare celor din insuficiența cardiacă - crește presiunea în atri care se transmite retrograd în venele pulmonare, ceea ce determină vasoconstricție pulmonară și hipertensiune în mica circulație. Ca urmare a scăderii debitului cardiac se produc tulburări circulatorii în diferite organe și sisteme, determinând dereglări funcționale în ele.

Aritmia sinusală.

Se caracterizează prin generarea neuniformă a impulsurilor în nodulul sinusal și intervale neuniforme dintre contracțiile succesive ale inimii.

Aritmia sinusală *respiratorie* apare ca urmare a schimbărilor tonusului vagal în diferite faze ale respirației - în inspir frecvența crește iar în expir frecvența contracțiilor cardiace scade. Această aritmie dispăre la reținerea respirației, efort fizic. E caracteristică, în special, persoanelor tinere, din care cauză astfel de aritmie se numește *aritmie respiratorie juvenilă*.

Aritmia sinusală *nerespiratorie* de obicei e determinată de afectarea nodulului sinusal (în cardiopatie ischemică, miocardite, intoxicație digitalică etc.).

Pe ECG se înregistrează intervalele R - R variate, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval depășind 10% din intervalul R - R mediu.

Aritmiile sinusale nu au repercursiuni asupra hemodinamicii sistemice

33.3.2. Aritmii datorate dereglărilor excitabilității miocardului. Extrasistolile

Extrasistola prezintă o contracție prematură a cordului sau a unor părți ale lui, suscitată de un impuls venit din focar ectopic.

Cauzele apariției focarelor ectopice pot fi: procese inflamatorii în miocard (miocardite), ischemia miocardului, dishomeostazii electrolitice (hiperkaliemia), acidoza, intoxicații (nicotice, alcoolice), tulburări endocrine (hipertiroidism). Efect aritmogen au și unele medicamente (digitalicele, cofeina, tiroxina) la supradozarea lor.

Patogenie. Unul din mecanismele patogenetice ale extrasistoliilor poate fi următorul. Automatismul propriu al segmentelor subiacente ale sistemului conductor cardiac (pacemakeri potențiali) se manifestă la creșterea capacității de generare a impulsurilor acestor zone ale miocardului. Aceasta se face posibil la formarea diferenței de potențial între miocitele vecine din cauza finisării nesimultane a repolarizării în ele, ceea ce poate să provoace excitația în fibrele, care au ieșit deja din faza refractară. Acest fenomen se constată în ischemia locală a miocardului, la intoxicații cu glicozide cardiace etc.

Conform *legii inexcitabilității periodice* a cordului, mușchiul cardiac nu răspunde la numeroși stimuli de origine extranodală parveniți în perioada refractară absolută. În cazul în care acești stimuli parvin în perioada de excitabilitate normală, dar înaintea impulsului generat de nodulul sinusal, ei pot provoca o depolarizare precoce și o sistolă prematură a cordului. După această

extrasistolă survine perioada refractară, proprie extrasistolei, care va împiedica răspunsul cardiac la stimulul ordinar de origine nodală. Din această cauză extrasistola de regulă este urmată de o pauză compensatorie, care poate fi completă sau incompletă.

În dependență de localizarea focarului ectopic, din care pornește impulsul extraordinar se deosebesc câteva tipuri de extrasistole: atrială, atrio-ventriculară și ventriculară. Extrasistolele atriale și atrioventriculare se numesc *supraventriculare*.

Extrasistolele pot fi monotopice – dintr-un singur focar, sau politopice din mai multe focare ectopice; solitare sau în grup, unice sau multiple (mai frecvente de 5/min).

În cazul în care extrasistolele alternează în mod regulat cu complexe normale se vorbește de *aloritmie*. Aloritmia poate să se producă în urma asocierilor complexelor normale cu extrasistole atriale, atrio-ventriculare sau ventriculare. În patologia cardiacă la om mai frecvent se înregistrează trei variante de aloritmii: *bigeminia* – extrasistolia după fiecare complex normal; *trigeminia* – extrasistolia după fiecare două complexe normale; *cvadrigeminia* – extrasistolia după fiecare trei complexe normale. Mai frecvent se constată *bigeminia*.

Întrucât unda de excitație, apărută în locul neobișnuit, se propagă în direcție schimbată (neobișnuită), aceasta se reflectă asupra structurii câmpului electric al cordului și se manifestă pe electrocardiogramă. Fiecare tip de extrasistole are un tablou electrocardiografic propriu, care permite de a determina localizarea focarului ectopic de excitație.

Extrasistola atrială.

Extrasistola atrială apare la un impuls ectopic din atri, însă traseul acestuia prin atri este neobișnuit. În cazul în care impulsul e generat în partea superioară a atriilor, propagarea lui prin atri nu e modificată substanțial și pe ECG se înregistrează undă P pozitivă; la un impuls din partea de mijloc undă P este bifazică sau aplatizată; la un impuls din partea inferioară a atriilor undă P este negativă (din cauza propagării retrograde a excitației). Deoarece mersul impulsului prin joncțiunea AV și ventriculi nu e modificat, celelalte componente ale complexului nu sunt schimbate.

Extrasistoliile atriale se caracterizează printr-o oarecare alungire a intervalului diastolic T-P după extrasistolă, ceea ce are loc din cauza că transmiterea retrogradă a excitației descarcă înainte de timp impulsul sinusal normal. Următorul impuls atrial, ce apare peste un interval normal întrucâtva rămâne în urma de momentul terminării excitației ventriculelor - pauza compensatorie incompletă.

Extrasistolele joncționale (atrioventriculare).

Se produc ca urmare a apariției unui focar ectopic de excitație localizat în joncțiunea atrioventriculară.

Prezentarea electrocardiografică implică trei variante de extrasistole joncționale:

1) extrasistole joncționale superioare - focarul ectopic este localizat în partea superioară a joncțiunii atrioventriculare. Deoarece excitația suplimentară se răspândește în atri retrograd unda P este negativă și precedează complexul QRS, ultimul având configurație normală;

2) extrasistole joncționale medii - focarul ectopic este localizat în partea medie a joncțiunii atrioventriculare, din care cauză impulsul ajunge concomitent la atri și ventriculi. Unda P extrasistolică se contopește cu complexul QRS, înregistrându-se doar complexul QRS și undă T nemodificate;

3) extrasistole joncționale inferioare - focarul ectopic este localizat în partea inferioară a joncțiunii atrioventriculare. Din cauză că impulsul ajunge mai întâi la ventriculi, apoi la atri complexul QRS nemodificat este urmat de unda P negativă. Extrasistoliile supraventriculare de regulă sunt urmate de pauză compensatorie incompletă.

Extrasistola ventriculară.

Focarul ectopic este situat în unul din ventriculi. Acest impuls depolarizează inițial ventriculul, în care a apărut, apoi se răspândește spre celălalt.

Pentru extrasistolele ventriculare este caracteristică lipsa undei P (deoarece în acest timp nodulul atrioventricular se află în perioada refractară absolută, impulsul extrasistolic este blocat și nu se răspândește spre atri), pauză compensatorie de obicei completă și complexul QRS deformat.

Consecințe. Gradul tulburării circulației sanguine, provocate de extrasistolie, variază în funcție de localizarea focarului ce produce extrasistolia

și de durata manifestărilor acestuia. De exemplu în extrasistolia ventriculară contracțiile ventriculilor pot coincide cu sistolele atriilor. În astfel de situații sistola atrială nu poate învinge rezistența, opusă de presiunea creată de sistola ventriculară. Deschiderea valvelor atrioventriculare devine imposibilă (se produce “ocluzia atriilor”). Are loc creșterea presiunii în atri, dilatația lor excesivă și refluarea sângelui din atri în venele pulmonare.

Tahicardia paroxistică reprezintă extrasistole consecutive de înaltă frecvență apărute în grup. În acest caz ritmul normal instantaneu este întrerupt de un acces de contracții cu frecvența de la 140 până la 250 pe minut. Durata accesului poate fi diferită – de la câteva secunde până la câteva minute, ore, zile sau chiar săptămâni, după ce tot așa de subit încetează și se restabilește ritmul normal

La fel ca și extrasistolia, tahicardia paroxistică poate fi supraventriculară și ventriculară. Segmentele distale ale sistemului conductor nu sunt capabile de a reproduce frecvența înaltă a impulsăției provenite din porțiunile proximale, din care cauză în tahicardia paroxistică atrială majoritatea impulsurilor nu poate fi propagată de nodulul atrioventricular. ECG în tahicardia paroxistică atrială are aspectul unui șir de extrasistole din porțiunea respectivă a atriilor, adică cu undă P pozitivă, bifazică, aplatizată, negativă, urmată de un coplex QRS și undă T nemodificate.

Flutterul atrial

Flutterul atrial este o tahiaritmie atrială regulată cu frecvența de 220-350 pe minut (mai frecvent 280-300 pe min.). Ritmul ventricular poate fi regulat sau neregulat. Mai frecvent ritmul ventricular este regulat cu frecvența aproximativ de 150/min. În flutterul atrial fiecare undă de excitație cuprinde întreg atriul.

Cauze. Mai frecvent apare în afecțiuni organice ale cordului: cardiopatie ischemică cronică, focare necrotice în miocard, valvulopatii, procese inflamatorii în pericard, tulburări endocrine (hipertiroidism), intoxicații alcoolice cronice, supradozări digitale.

Patogenie Mecanismele principale ce stau la baza producerii flutterului atrial pot fi următoarele: mișcarea circulară a unui impuls; reintrarea impulsului pe căi multiple; unul sau mai multe focare ectopice de excitație.

În rezultatul excitărilor frecvente și ritmice ale atriilor în flutterul atrial pe ECG se înregistrează unde frecvente (de la 200 până la 400 pe minut) și ritmice

- unde “F” de flutter atrial. Aceste unde sunt asemănătoare între ele cu aspectul “dinților de ferestru” și nu sunt separate de o linie izoelectrică. Răspândirea impulsului prin ventriculi e obișnuită, deci complexul QRS și unda T sunt nemodificate. Frecvența complexelor ventriculare QRS în flutterul atrial este întotdeauna mai mică comparativ cu frecvența undelor atriale F. În majoritatea cazurilor spre ventriculi este condus fiecare al 2-lea, al 3-lea, al 4-lea impuls.

Consecințe. În tahiaritmii cu frecvență înaltă (mai mult de 160-180 bătăi /min) performanțele cardiace scad considerabil din cauza reducedrii duratei diastolii, consumului exagerat de oxigen paralel cu reducerea fluxului coronar. Aceasta poate să rezulte insuficiența cardiacă cu scăderea debitului cardiac, scăderea tensiunii arteriale și tulburări hemodinamice severe.

Fibrilația atrială.

Prezintă o dereglare de ritm, în care excitarea și contracția atriilor ca un tot întreg este înlocuită cu contracții frecvente neregulate și necoordonate ale diferitelor fascicule musculare ale atriilor sub influența impulsurilor ectopice cu frecvența de 350-700/min. Spre nodulul atrioventricular, într-o unitate de timp, sosește un număr diferit de impulsuri din atri. O parte din aceste impulsuri, fiind foarte slabe, nu ajung până la joncțiunea atrioventriculară și ventriculi, iar o altă parte ajunge la nodulul atrioventricular în faza refractară. Din această cauză numai o parte din impulsuri este transmisă la ventriculi, provocând excitația și contracția haotică a lor.

Deoarece în fibrilația atrială nu există excitația atriilor ca un tot întreg, pe ECG lipsește unda P iar în locul ei apar undele *f* de fibrilație, ce reflectă excitațiile solitare ale fibrelor atriale. Excitarea ventriculilor are loc neregulat, însă în succesiune obișnuită, deaceea pe ECG se înregistrează complexe QRS și unde T nemodificate, însă cu intervale R-R diferite.

Fibrilația atrială poate fi permanentă și paroxistică, apare preponderent la afectarea atriului stâng și duce la scăderea dramatică a debitului cardiac (până la 30% din inițial) și tulburări hemodinamice severe, mai pronunțate comparativ cu cele din flutterul atrial.

Flutterul ventricular prezintă o aritmie gravă a ventriculilor cu frecvența 150-300 pe minut cu ritm regulat. Deși neeficiente din punct de vedere hemodinamic, aceste contracții pot menține pe un timp scurt circulația

minimală. Pe ECG se înregistrează complexe QRS și unde T care confluiează formând unde mari sinusoidale mai mult sau mai puțin regulate.

Fibrilația ventriculară reprezintă contracții fibrilatorii haotice, rapide, neregulate cu frecvență 150-500 pe minut și este expresia unei depolarizări ventriculare anarhice. Miocardul este funcțional fragmentat în zone cu grade variate de depolarizare și repolarizare. Contractia eficientă a ventriculilor e imposibilă. Debitul cardiac este complet redus, tensiunea arterială scade la zero și nu mai poate fi măsurată. Din punct de vedere hemodinamic fibrilația ventriculară se echivalează cu stopul cardiac. Pe ECG se înregistrează unde haotice, neregulate, cu amplitudine joasă și formă diferită. Aceste dereglări de ritm survin în perioada terminală în cardiopatii ischemice, infarct miocardic acut, miocardite. Pot surveni și în embolia arterei pulmonare, traume electrice, dishomeostazii electrolitice, crize tirotice etc.

Patogenia generală a extrasistoliilor, tahicardiilor paroxistice, flutterului și fibrilației atriale și ventriculare include două tipuri de mecanisme electrofiziologice:

reentry (reintrarea repetată a impulsului), circulația excitației; formarea focarelor ectopice de automatism.

Reintrarea prezintă un mecanism general de producere a aritmiilor cardiace. Mecanismul principal al reintrării este mișcarea circulară a excitației, care constă în următoarele.

În condiții normale impulsul sinusal se răspândește în toate direcțiile, excită întreg miocardul ventricular și se stinge, în momentul în care toată masa ventriculară se află în stare depolarizată, refractară. În diverse stări patologice ale cordului se modifică proprietățile locale ale miocardului și propagarea impulsului într-o oarecare direcție se oprește, adică undele de depolarizare se transmit în jurul cordului într-o singură direcție. Aceste condiții sunt următoarele:

1) *lungimea mare a căii circulare* - în acest caz impulsul revine în punctul de pornire inițial peste un timp mai îndelungat și mușchiul stimulat anterior nu mai este refractar, din care cauză impulsul va repeta fără întrerupere deplasarea sa circulară;

2) *viteza mică de conducere a impulsului* - în acest caz impulsul se va întoarce în punctul inițial de pornire peste un interval de timp mai mare,

mușchiul stimulat anterior poate fi în afara perioadei refractare și impulsul poate continua să circule fără întrerupere;

3) *perioada refractară scurtă a mușchiului* - în acest caz la fel se face posibilă reintrarea impulsului în teritoriul anterior excitat.

Macanisme de formare a focarelor ectopice la fel sunt diferite. Mai esențiale sunt:

fluctuațiile potențialului transmembranar;

potențialul vestigial;

curentul electric lezional local

Fluctuațiile potențialului transmembranar de repaus al celulei pot surveni în urma acțiunii diferitor factori (hipoxia, hipokaliemia, extensiunea mecanică, hipoosmolaritatea, intoxicațiile etc). În cazul în care valoarea potențialului atinge nivelul pragal, se produce depolarizarea rapidă a celulei și generarea unui impuls ectopic de excitație.

Potențialul vestigial la fel poate declanșa formarea focarului ectopic de generare a impulsului, în cazul în care acesta va atinge valoarea pragală de excitare a cardiomiocitului.

Curentul electric lezional local apare în zonele miocardului cu leziuni celulare. În așa mod între celulele vecine intacte și cele lezate se formează potențial regional - focar ectopic de excitare .

În tahicardii paroxistice, flutter și fibrilații atriale și /sau ventriculare în miocard au loc *tulburările fizico-chimice și metabolice*. O importanță primordială se atribuie excesului de K^+ în spațiul extracelular, provenit din cardiomiocitele lezate, acumulării de Ca^{2+} în spațiul intracelular, acidozei, acumulării în cardiomiocite a acizilor grași liberi și AMP-ciclic.

Cauzele principale ale perturbărilor electrolitice sunt tulburările funcției pompelor ionice dependente de energie a membranelor cardiomiocitelor și a organitelor lor.

Creșterea conținutului de lactat în miocard, la fel prezintă un factor important al aritmogenezei. Concomitent cu creșterea conținutului de lactat în miocard se constată micșorarea potențialului de repaus, reducerea duratei potențialului de acțiune și micșorarea amplitudinii lui, accelerarea fazei de depolarizare.

Un rol important în aritmogeneză se incriminează acumulării de acizi grași liberi în cardiomiocite. Creșterea conținutului de acizi grași liberi în miocardul ischemiat se datorește în special activației lipolizei sub influența catecolaminelor, captării acizilor grași liberi de către cardiomiocite din plasma sanguină, hidrolizei fosfolipidelor membranare. Baza efectului aritmogen al acizilor grași liberi o constituie reducerea valorii potențialului de acțiune.

33.3.3. Aritmiile datorate tulburărilor de conductibilitate

Proprietatea de a propaga impulsul o posedă toate celulele miocardului, însă în cea mai mare măsură această proprietate o posedă celulele sistemului de conducere a inimii.

Etiologie generală. Modificările funcționale sau organice în sistemul conductor cu dereglări de conductibilitate se pot produce în rezultatul acțiunii factorilor următori:

1) activării influențelor parasimpatice asupra inimii și (sau) modificării proprietăților colinoreactive ale cordului (efectul dromotrop negativ al acetilcolinei);

2) leziunilor nemijlocite ale celulelor sistemului conductor al inimii (necroza, hemoragii, traumă chirurgicală, tumori, cicatrice, extindere excesivă a mușchiului cardiac, intoxicații cu alcool, nicotină, digitalice, chinidină, beta-adrenoblocatori, toxine bacteriene, infecții virale, hiperkaliemie).

Tulburările conductibilității sinoatriale (blocul sinoatrial)

Blocul sinoatrial prezintă o astfel de tulburare a conductibilității, în care impulsurile nu pot fi propagate din nodulul sinusal spre atri. Se deosebesc blocuri sinoatriale de gradul I, II și III (respectiv încetinirea propagării impulsului de la nodulul sinusal spre miocardul atrial, propagarea parțială a impulsurilor și blocul complet cu reținerea tuturor impulsurilor generate în nodulul sinusal). În ultimul caz activitatea electrică și mecanică a inimii nu poate fi declanșată – apare *asistolia electrică urmată de asistolia mecanică*. În absența influențelor sinusale (în majoritatea cazurilor) funcția de pacemaker e preluată de nodulul atrioventricular, impunând un ritm joncțional de supleere.

Tulburările conductibilității intraatriale (blocul intraatrial)

În astfel de bloc se dereglează propagarea impulsului pe căile conductorii ale atriilor.

Deoarece nodulul sinusal e situat în atriul drept, excitarea atriului drept în normă se produce ceva mai degrabă, decât al atriului stâng. Creșterea heterocroniei excitației în situații patologice va determina grade variabile de tulburare a conductibilității intraatriale, lărgirea și croșetarea unde P.

Tulburările conductibilității atrioventriculare (blocul atrioventricular)

Tulburările conductibilității atrioventriculare se caracterizează prin întârzierea sau stoparea propagării impulsurilor de la atri spre ventriculi. Tulburările conductibilității atrioventriculare se împart în două grupe mari: blocul atrioventricular complet și incomplet. Blocul atrioventricular incomplet la rândul său poate fi de gradul I și II.

În *blocul atrioventricular de gradul I* conducerea impulsului este întârziată, dar toate impulsurile sunt conduse. Pe ECG acest bloc se manifestă prin alungirea constantă a intervalului P-Q. Răspândirea impulsurilor prin ventriculi este obișnuită, deci complexul QRS și unda T sunt normale.

Blocul atrioventricular gradul II poate fi de mai multe tipuri: tip Mobitz I (cu perioade Wenckebach), tip Mobitz II, bloc atrioventricular 2:1, bloc atrioventricular avansat.

Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz I se caracterizează prin înrăutățirea progresivă a conductibilității prin joncțiunea atrioventriculară până la blocarea completă a impulsului cu decăderea unei contracții ventriculare. În timpul pauzei îndelungate conductibilitatea atrioventriculară se restabilește și nodulul atrioventricular conduce cu ușurință impulsul spre ventriculi. Ulterior conductibilitatea atrioventriculară iarăși se înrăutățește și se începe un ciclu similar. Pe ECG înrăutățirea treptată a conductibilității atrioventriculare se manifestă prin alungirea progresivă a intervalului PQ de la un complex la altul. În momentul în care trecerea impulsului de la atri spre ventriculi este complet blocat, unda P nu este urmată de complexul QRS și se înregistrează o pauză lungă. După pauză se constată cel mai scurt interval PQ și ciclul se repetă. Perioadele de alungire treptată a intervalelor PQ și decăderea complexului ordinar QRS poartă denumirea de *perioade Wenckebach*. Deoarece trecerea impulsului prin ventriculi nu e modificată, complexul QRS și T au un aspect obișnuit.

Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz II. Pentru astfel de bloc la fel e caracteristică înrăutățirea conductibilității atrioventriculare cu raportul blocării

conducerii atrioventriculare 4:3, 3:2, 4:3, 5:4 sau neregulat. Spre deosebire de tipul *Mobitz I* pe ECG decăderea complexului QRS nu este precedată de alungirea progresivă a intervalului PQ. Intervalul PQ este constant (normal sau alungit).

Blocul atrioventricular gradul II 2:1 se caracterizează prin blocarea fiecărui al doilea impuls sinusal și decăderea a fiecărei a doua contracție a ventriculilor. Pe ECG fiecare a doua undă P nu este urmată de complexul QRS și unda T.

Blocul atrioventricular gradul II avansat. În astfel de bloc conductibilitatea prin joncțiunea atrioventriculară se tulbură în așa măsură, încât spre ventriculi nu sunt conduse două sau mai multe impulsuri sinusale consecutive, din care cauză decad două sau mai multe contracții ventriculare. Pe ECG un complex PQRS normal poate fi urmat de două sau mai multe unde P consecutive, la care revine un singur complex QRST.

Blocul atrioventricular gradul III, sau complet. Se caracterizează prin întreruperea completă tranzitorie sau permanentă (ireversibilă) a trecerii impulsurilor sinusale spre ventriculi prin joncțiunea atrioventriculară, trunchiul fasciculului Hiss rădăcina ramificației acestuia.

În astfel de situații activitatea ventriculară sub influența impulsurilor proveniți din nodulul sinusal nu este posibilă și intră în funcție pacemakerii de gr.II sau III, care preiau activitatea ventriculară. În așa bloc atriile sunt excitate de impulsurile provenite din nodulul sinusal, iar ventriculii sunt excitați de impulsurile provenite din centrele de automatism de gr.II sau III. Astfel atriile și ventriculii funcționează independent, fiecare în ritmul propriu, frecvența contracțiilor atriale fiind mai mare. Pe ECG se înregistrează unde P independente de complexe QRS. Intervalele P-P și R-R sunt egale între ele, constante, însă intervalul P-P întotdeauna e mai mic comparativ cu R-R.

Consecințe. În blocul atrioventricular însoțit de scăderea considerabilă a frecvenței cardiace se constată tulburări hemodinamice severe. Astfel în bradicardii ventriculare cu frecvența mai mică de 40 bătăi /minut debitul cardiac scade în așa măsură, încât tulburările hemodinamice din organism sunt asemănătoare cu cele din insuficiența cardiacă: crește presiunea în atriul stâng și retrograd în venele pulmonare, crește rezistența periferică în circulația sistemică

și în cea pulmonară. Din cauza scăderii considerabile a debitului cardiac se produce hipoperfuzia rinichilor, encefalului.

O importanță deosebită are momentul de trecere al blocului incomplet în cel complet. Centrii de automatism subsideari intră în funcție abea peste un timp oarecare după încetarea pătrunderii în ventriculi a impulsurilor din nodulul sinusal. Această perioadă poartă denumirea de *pauză preautomatică*, în decursul căreia se observă asistolia ventriculară. Din cauza încetării fluxului sanguin spre encefal, apare hipoxia encefalului cu pierderea cunoștinței, convulsii (sindromul Morgagni-Adams-Stokes). Este posibilă moartea, însă de obicei, la restabilirea contracțiilor ventriculare sub acțiunea impulsurilor provenite din centrele de gr.II sau III, fenomenele indicate dispar. Fenomenul se poate repeta de mai multe ori.

Tulburările de conductibilitate intraventriculară.

Aceste blocuri reprezintă întârzierea sau oprirea propagării excitației prin una din ramurile fasciculului Hiss, ramificările lor și fibrele Purkinje. Mai frecvent se constată tulburarea propagării impulsului în unul din ramurile fasciculului Hiss, din care cauză astfel de blocuri se numesc bloc de ramură.

În cazul blocului complet în una din ramurile fasciculului Hiss (bloc monofascicular), excitația se propagă prin celelalte două ramuri rămase intacte. Așa de exemplu, în blocul complet de ramură dreaptă, impulsul excită mai întâi ventriculul stâng, după care excitația se propagă prin ramificările terminale ale ramului drept, rămase intacte, și se răspândește în ventriculul drept. Propagarea impulsului prin ventriculul drept se face în mod neobișnuit, deaceia este încetinită.

Tulburările de conducere localizate în ramurile fasciculului Hiss de regulă nu au repercursiuni negative asupra hemodinamicii.

33.4. Insuficiența circulatorie ca urmare a diminuării afluxului de sânge spre inimă

Acest tip de insuficiență circulatorie apare în cazurile în care spre inimă vine mai puțin sânge (hipovolemii serioase de orice genă, colaps arterial), sau în situațiile, în care inima nu poate să primească tot returul venos (creșterea presiunii în cavitatea pericardică, reducerea proprietăților elastice ale pericardului).

Prima situație poate fi în hipovolemii serioase de orice genă (hemoragii acute, pierderi lichidiene severe) sau la dilatația bruscă a vaselor (colaps). A doua - la creșterea presiunii în cavitatea pericardică (acumulări de lichid). În normă presiunea intrapericardică variază în timpul respirației între - 5 și + 5 cm H₂O. Cel mai mult scade presiunea intrapericardică în timpul sistolei ventriculare.

În cazul în care presiunea intrapericardică este egală cu zero sau negativă se crează o presiune transmurală eficientă, care facilitează distensia ventriculară și mobilizarea mecanismului Frank-Starling.

Creșterea presiunii intrapericardice majorează presiunea diastolică predominant în ventriculul drept.

Pericardul, practic nu influențează funcția sistolică. Însă în situații patologice, în cazul în care se produce o dilatație acută a inimii, efectul de constrângere se manifestă, în special, la nivelul ventriculului drept.

Acumularea lichidului în cavitatea pericardică poate fi rapidă și treptată. Acumularea rapidă de lichid în pericard apare în hemopericard traumatic, sau în evoluții acute ale pericarditelor. Din cauza distensibilității reduse a pericardului, crește presiunea în cavitatea pericardică, ceea ce împiedică distensibilitatea inimii în diastolă cu scăderea complianței, din care cauză umplerea diastolică a inimii scade. Scăderea volumului enddiastolic este asociată cu creșterea presiunii enddiastolice. Creșterea presiunii enddiastolice antrenează presiuni crescute în atri, venele cave și în venele pulmonare.

Din cauza diminuării volumelor cardiace, scade mult volumul bătaie, deci și debitul cardiac. Debitul cardiac scade și din cauza dispariției mecanismului Frank-Starling, care în condiții de scădere pronunțată a volumului enddiastolic nu poate fi mobilizat.

Ca urmare al reducerii debitului cardiac, scade presiunea arterială sistolică, cea diastolică fiind normală, sau chiar ușor ridicată. Menținerea presiunii diastolice se datorește activării sistemului renin-angiotensin-aldosteron, care, la rândul său, se produce consecutiv hipoperfuziei renale.

Includerea mecanismelor de compensare, în astfel de situații, se realizează în mod reflex cu participarea semnalelor ce pornesc de la următoarelor arii receptorii:

1) orificiilor venelor cave și pulmonare – prin presiuni crescute la acest nivel;

2) aortei și sinusului carotidian – prin scăderea presiunii în căile refluxului, cu diminuarea efectului depresor;

3) pericardului – prin stimulări intense de către presiunea intrapericardică crescută.

La secționarea nervilor vag și celor depresori, precum și la excluderea ariilor receptorii prin administrarea novocainei, mecanismele adaptative nu sunt antrenate și dereglările circulatorii evoluează mult mai grav. La creșterea rapidă a presiunii intrapericardice (tamponada cardiacă) mobilizarea mecanismelor efective de compensare, care contribuie la majorarea forței contractile a miocardului (mecanismele homeo-și heterometrice, efectul inotrop al catecolaminelor) este puțin eficace sau imposibilă. Funcționează numai mecanismul relativ slab și energetic risipitor de compensare și menținere a presiunii arteriale – tahicardia, la care, ulterior, se adăoga constricția vaselor periferice.

În cazul acumulării treptate a lichidului în cavitatea pericardică, funcționarea mecanismelor de compensare este mai perfectă, din care cauză tulburările circulatorii survin mult mai târziu, și la revărsări lichidiene intrapericardice mult mai severe.

3.5. Procese patologice în vasele sanguine. Tulburări circulatorii ca urmare a insuficienței vasculare

Din punct de vedere morfofiziologic vasele sanguine se clasifică în: vase de compensare, rezistive, metabolice și de capacitanță.

Vasele de compensare sunt reprezentate de aortă și arterele de tip elastic și mioelastuc. În sistolă structurile elastice și colagenice ale acestor vase se extind, acumulând energie potențială, iar în diastolă, grație elasticității lor, revin la forma inițială, comunicând torentului sanguin energie cinetică suplimentară. În așa mod vasele de compensare atenuază oscilațiile presiunii arteriale și transformă propulsarea pulsativă a sângelui într-un torent mai uniform. Este important faptul, că menținerea tensiunii funcționale permanente de către aceste structuri nu cere consum de energie.

Vasele rezistive sau vasele de rezistență sunt arterele terminale, arteriolele (într-o mai mică măsură capilarele și venulele). Anume arterele terminale și arteriolele, localizate în regiunile precapilare ale patului vascular opun cea mai mare rezistență torentului sanguin. Rezistența opusă torentului sanguin în vasele rezistive se realizează datorită particularităților structurale ale acestora (pereți relativ groși comparativ cu lumenul lor și musculatură netedă dezvoltată) precum și capacității structurilor musculare parietale de a se afla în stare de tonus continuu și de a schimba activ lumenul vascular sub acțiunea influențelor neuromorale. Prin aceasta se asigură ajustarea lumenului vaselor rezistive volumului sângelui din ele, precum și irigarea constantă și adecvată cu sânge a organelor.

Conform concepțiilor contemporane, tonusul vaselor este determinat de tonusul bazal și cel vasomotor.

Tonusul vascular bazal este determinat de “capsula” dură a vasului, formată din fibre colagenice și de factorul miogen – acea parte de contracție a pereților vasculari, ce apare ca răspuns la acțiunea intravasculară a sângelui.

Tonusul vasomotor al vaselor depinde de inervația simpatică vasoconstrictoare și reprezintă acea parte de contracție a pereților vasculari, care este determinată de efectul α -adrenergic al catecolaminelor.

Între aceste două componente ale tonusului vascular există dependență directă - creșterea componentului bazal cauzează și creșterea celui vasomotor.

Vasele metabolice – capilarele și venulele, prezintă principala zonă de schimb bidirecțional între sânge și lichidul interstițial a apei, gazelor, electroliților, substanțelor nutritive și metaboliților.

Vasele de capacitanță sunt reprezentate în special de vene. Datorită distensibilității lor pronunțate venele sunt capabile de a internaliza sau expulza volume mari de sânge. În legătură cu aceasta ele pot juca rolul depozitelor de sânge. Circa 75-80% de sânge se află anume în aceste vase.

În sistemul vascular închis modificările capacității oarecărui component în mod obligatoriu sunt însoțite de redistribuirea volumului sângelui. Din această cauză modificările capacității venelor, care survin în urma contracției musculaturii netede a lor, influențează distribuția sângelui în tot sistemul circulator și, implicit, direct sau indirect influențează parametrii generali ai circulației. Venele sunt capabile de a depozita cantități mari de sânge, pe care-l

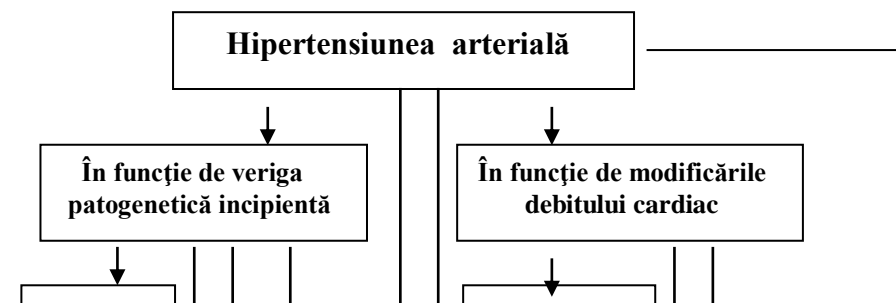
pot disponibiliza în cazul în care situația o cere. Această capacitate este deosebit de mare la venele hepatice, venele mari ale teritoriului splanchnic, venele plexului subpapilar cutanat. Venele pulmonare la fel sunt capabile de a depozita (pe timp scurt) și repune în circulație cantități mari de sânge. Mobilizarea sângelui din vasele de capacitanță are loc atât prin contracțiile active ale fibrelor musculare, cât și datorită reculului elastic pasiv.

O astfel de clasificare a vaselor determină specificul patologiei lor. Astfel, ateroscleroza afectează predominant arterele de tip elastic și mioelastic, hipo- și hipertensiunea arterială pot fi referite predominant la patologia vaselor de tip rezistiv, iar tulburarea permeabilității pereților vasculari - la manifestările caracteristice patologiei vaselor metabolice.

Factorii determinanți ai presiunii arteriale sunt: debitul cardiac (viteza volumetrică a sângelui) și rezistența periferică totală opusă la flux de vasele rezistive.

Conform datelor OMS valorile normale ale tensiunii arteriale sistolice în aortă și arterele mari variază între 110-130 mmHg iar ale celei diastolice - 65-85 mmHg.

Toate variantele dereglărilor presiunii arteriale sistemice se împart în două categorii: hipertensiune arterială și hipotensiune arterială.



Ultima în funcție de veriga patogenetică incipientă se clasifică în hipertensine endocrină, hemică, neurogenă, metabolică (hipoxică) și mixtă.

33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esențială (HTAE)

În cazul în care se constată creșterea valorii tensiunii arteriale în lipsa unor cauze evidente se vorbește despre hipertensiunea arterială esențială (HTAE) sau primară.

Hipertensiunea arterială esențială este patologia vaselor de tip rezistiv cu o răspândire largă (75-90% din totalul hipertensiunilor arteriale).

Etiologia. Deși foarte frecventă (afectează aproximativ 10% din populația generală), etiologia hipertensiunii arteriale esențiale nu este clară. Cauzele posibile ale hipertensiunii arteriale esențiale pot fi:

suprasolicitări psihoemoționale cronice, emoții repetate cu colorit negativ;
defecte genetice ale membranelor celulare și ale pompelor ionice membranare;

defecte genetice ale structurilor sistemului nervos vegetativ, implicate în reglarea presiunii arteriale.

Dezvoltarea HTAE este facilitată de *factorii de risc*:

1) masa supraponderală (la circa 1/3 de obezi se constată hipertensiune arterială)

2) diabetul zaharat (30-40% cazuri de diabet zaharat la vârstnici se asociază cu hipertensiune arterială.

3) consumul excesiv de sare.

4) suprasolicitare psihoemoțională, situații stresante puternice în calamități sociale – seism, inundații, incendii etc.

5) Hipodinamia (sedentarismul).

6) Abuzul de alcool și de cafea .

Patogenia HTAE este foarte complicată și insuficient elucidată.

În mecanismele de inițiere, menținere și progresiune HTAE sunt implicați mai mulți factori patogenetici: hemodinamici, neurogeni, genetici, endocrini și umorali, reactivitatea vasculară.

Fig. 33.5. Tipurile hipertensiunii arteriale

33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

Fig. 33.5 Tipurile hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială prezintă creșterea persistentă a presiunii sistolice peste 140 și diastolice peste 90 mm Hg.

Hipertensiunea arterială (TA) se clasifică în baza mai multor criterii: origine, mecanismul incipient de dezvoltare, valoarea debitului cardiac, tipul creșterii tensiunii arteriale, evoluția clinică. În funcție de origine se distinge (hipertensine primară (esențială) și hipertensine secundară (simptomatică).

Factorii hemodinamici. Cum a mai fost menționat factorii determinanți ai TA sunt: debitul cardiac, volumul sângelui circulant și rezistența vasculară totală (RVT). Deci, hipertensiunea arterială (HTA) apare în cazul în care crește simultan debitul cardiac (prin creșterea volumului sistolic și frecvenței cardiace), volumul sângelui circulant și rezistența vasculară totală sau fiecare parametru în parte.

Din factorii enumerați o deosebită importanță în creșterea TA se atribuie rezistenței vasculare totale. Creșterea rezistenței vasculare totale în HTA este determinată de mai mulți factori: stimularea simpatico-adrenală, activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, creșterea sensibilității vaselor la acțiunea vasoconstrictorilor, modificările structurale ale arteriolelor.

Astfel debitul cardiac crescut pe de o parte și RTV crescută pe de altă parte determină tensiune arterială crescută stabilă.

Factorii neurogeni. Sistemul nervos central (SNC) și în special porțiunea vegetativă a lui sunt antrenați nemijlocit în reglarea TA. În condiții experimentale HTA poate fi inițiată de leziuni ale porțiunii anteromediale hipotalamice, a nucleului tractusului solitar și altor formațiuni.

Stresul emoțional de lungă durată conduce la hiperactivitatea centrilor nervoși simpatici superiori (localizați în hipotalamus), ceea ce prin stimularea alfa-1 adrenoreceptorilor fibrei musculare a vaselor produce constricția arteriolelor și creșterea rezistenței vasculare totale. Concomitent prin stimularea beta-1 receptorilor cardiaci are loc creșterea frecvenței și forței de contracție a cordului și implicit a debitului cardiac. Constricția vaselor de capacitanță conduce la creșterea întoarcerii venoase, deci, și a debitului cardiac.

Constricția de lungă durată a musculaturii netede ale vaselor de tip rezistiv conduce la hipertrofia lor, îngroșarea pereților vasculari și reducerea lumenului vaselor, ceea ce și mai mult crește rezistența vasculară totală. În cazul, în care se reduce și lumenului arteriolelor aferente ale nefronilor, în patogenia hipertensiunii arteriale sunt antrenați și factorii nefrogeni.

Sistemul renină-angiotensină – aldosteron are o deosebită importanță în reglarea tensiunii arteriale și a echilibrului electrolitic, în special al Na^+ și K^+ .

Stimularea beta-receptorilor adrenergici renali antrenează hipersecreția de renină în aparatul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogena în angiotensină II (Ag-II). Angiotensina II posedă două efecte biologice principale:

acțiune vasoconstrictoare, urmată de creșterea rezistenței vasculare totale și stimularea secreției de aldosteron. Aldosteronul favorizează reabsorbția renală a Na^+ și apei, ceea ce conduce la creșterea volemiei precum și la creșterea sensibilității vaselor la acțiunea agenților vasoconstrictori, accentuând astfel HTA.

Pe lângă aceste două efecte principale Ag II mai are și alte acțiuni: stimulează receptorii simpatici centrali și majorează secreția de catecolamine, stimulează hipertrofia miocitelor (inclusiv celor vasculare), activează secreția de vasopresină, contracarează acțiunea factorului natriuretic atrial, provoacă constricția arteriolei aferente, contribuind astfel la reglarea filtrării glomerulare.

Factorii genetici.

În ultimii ani au fost descrise anomalii genetice ale mecanismelor transportului transmembranar al electroliților, în primul rând al Na^+ . Acumularea de sodiu intracelular și apoi a Ca^{2+} conduce la hiperhidratarea celulelor musculare netede, îngustarea lumenului vaselor și creșterea RVT, precum și la hiperreactivitatea vaselor la stimuli presori atât umorali cât și neurogeni.

Ca urmare a alterării sistemelor de transport transmembranar al Ca^{2+} concentrația intracelulară a acestui ion crește, ceea ce determină vasoconstricție și creșterea RVT, deci și HTA.

În patogenia HTAE factorii genetici se pot realiza și prin expresia patologică a genomului endoteliocitelor, în rezultatul căreia se micșorează elaborarea vasodilatatorilor endogeni, produși de endoteliocite (monoxidului de azot, prostaciclinei, prostaglandinelor vasodilatatoare etc).

Un rol important în patogenia HTA are *hiperreactivitatea vasculară* – reacție vasoconstrictorie exagerată la acțiunea stimulilor normali neurogeni sau umorali. Aceasta depinde de starea membranei miocitelor vasculare, concentrația Ca^{2+} în hialoplasmă, interacțiunea dintre agoniști și receptorii vasculari. Mai importante sunt anomaliile membranare, determinate genetic, cu alterarea pompelor ionice, din care cauză se tulbură transportul activ al Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Astfel, creșterea pe o perioadă prelungită a concentrației citoplasmice a Ca^{2+} alterează ciclul fiziologic contracție-relaxare cu reducerea relaxării și creșterea tonusului vascular, ceea ce și determină scăderea concentrației prag de substanță vasoactivă, necesară pentru inițierea vasoconstricției. Creșterea

reactivității vasculare poate fi și la diminuarea răspunsului beta-receptorilor la stimulare cu agoniști și (sau) creșterea răspunsului alfa-receptorilor vasculari la acțiunea substanțelor vasoconstrictoare.

În HTA se produc modificări esențiale la nivelul arterelor și arteriolelor.

La nivelul arterelor de calibru mediu și a arteriolelor are loc “remodelarea musculară hipertensivă”. Aceasta se manifestă prin hipertrofia musculaturii netede, determinate atât de creșterea tensiunii arteriale, cât și de intensificarea activității simpatice și creșterea topică și în circulație a concentrației de adrenalina și noradrenalina. Angiotensina II deasemenea stimulează creșterea fibrelor musculare netede vasculare. La ora actuală se consideră că Ag II se unește cu un receptor AgII tip I în vas și ca rezultat are loc declanșarea unei cascade de reacții biochimice care în cele din urmă activează expresia genelor, sinteza de proteine, mitogeneza și hipertrofia.

În celula musculară netedă a vaselor Ag II activează FGF (*fibroblast growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) cu acțiune mitogenă precum și TGF- β (*transforming growth factor – β*), care stimulează hipertrofia celulară și modulează acțiunea mitogenă a FGF și PDGF.

Remodelarea hipertensivă a vaselor include și hiperplazia intimii, ceea ce reduce lumenul vascular, accentuând astfel creșterea rezistenței periferice. Endoteliul vascular sintetizează un șir de substanțe biologice active endogene vasoactive, procoagulante și anticoagulante, promotori ai creșterii celulare și inhibitorii lor. Substanțele vasoactive elaborate de endoteliul normal (prostaciclina, monoxidul de azot (NO), heparinsulfatul) inhibă creșterea celulară și contribuie la menținerea structurii vasculare. Leziunile minimale endoteliale conduc la pierderea proprietății endoteliocitelor de a sintetiza inhibitorii ai creșterii celulare. Astfel de leziuni și disfuncții endoteliale se produc în HTA, din care cauză în absența inhibitorilor creșterii celulare, Ag II exercită efecte directe de creștere a musculaturii netede vasculare.

Consecințele HTA. În HTA crește rezistența opusă ejecției sanguine, ceea ce determină suprasolicitarea prin rezistență a ventriculului stâng - *hiperfuncția predominant homeometrică*.

HTA favorizează aterogeneza atât la nivelul vaselor mari elastice, cât și la nivelul vaselor coronare, cerebrale și renale. Leziunile vasculare la nivelul rinichilor determină ischemia renală care conduce la alterarea progresivă a

structurilor și funcției renale cu instalarea insuficienței renale. Ca urmare a creșterii TA în vasele cerebrale poate surveni ruperea vaselor și hemoragie intracerebrală. Valori presionale crescute pot determina apariția edemului cerebral difuz și dezvoltarea encefalopatiei hipertensive.

33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (*simptomatice*).

Hipertensiunile simptomatice sunt consecințele leziunilor primare ale unor organe sau sisteme fiziologice, implicate în menținerea nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Cele mai răspândite HTA secundare sunt cele nefrogene (circa 14-20% din totalul HTA), endocrine (circa 3%), neurogene (circa 2%). HTA secundare pot să se dezvolte și ca urmare a aportului excesiv alimentar de sare, administrarea preparatelor medicamentoase cu efect hipertensiv (adrenomimetice, hormoni tiroidieni, vasopresină, analogii sintetici ai mineralocorticoizilor).

Hipertensiunea arterială nefrogenă .

Se disting două forme de HTA nefrogene:

Hipertensiunea renovasculară (în ischemia renală)

Hipertensiunea renoprivă.

HTA renovasculară

Etiologie. Cauza acestei HT este hipoperfuzia renală de orice genă: compresia arterelor renale de către o tumoră, cicatrice sau a ramurilor arterelor renale în glomerulonerite,

îngustarea sau obturarea vaselor renale de factori endovasculari.

Patogenie. Mecanismul de dezvoltare a HTA renovasculară în mod schematic poate fi prezentată în felul următor.

Sub acțiunea a mai multor factori (diminuarea volumului fluxului sanguin renal, recepționată de volumoreceptorii celulelor aparatului juxtaglomerular, scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă a glomerulului renal sub 100 mmHg, scăderea vitezei de circulație a lichidului la nivelul zonei *macula densa*, diminuarea distinderii celulelor granulare - baroreceptorilor intrarenali, activarea simpatică în celulele aparatului juxtaglomerular crește simțitor) producerea reninei. (Sistemul nervos simpatic prin activarea beta-adrenoreceptorilor celulelelor granulare renale nemijlocit stimulează secreția reninei).

Renina prezintă o enzimă care scindează angiotensinogenul (alfa-2 globulină serică, sintetizată în hepatocite) cu formarea decapeptidului angiotensina I (Ag I), care nu are efecte vasogene. Sub influența enzimei de conversie Ag I este scindată cu formarea octapeptidului, numit angiotensina II (Ag II). Procesul de conversie a Ag I în Ag II are loc predominant în plămâni (circa 50% de Ag II), în plasma sanguină și interstițiul renal (circa 10-20% de Ag II).

Angiotensina II este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare cunoscută în prezent. Efectul vasoconstrictor al ei depășește de până la 40-100 ori efectul noradrenalinei. Angiotensina II este inactivată de angiotenzinaze.

Efectul vasoconstrictor (hipertensiv) al Ag II se realizează prin mai multe mecanisme: constricția musculaturii netede la nivelul arteriolelor în teritoriul precapilar, activarea eliberărilor de catecolamine din terminațiunile simpatică, creșterea sensibilității vaselor sanguine la catecolamine și alte substanțe cu efect vasopresor.

La metabolizarea Ag II se formează angiotensina III (AG III) cu efect cronotrop pronunțat ceea ce conduce la creșterea frecvenței cardiace, a debitului cardiac și nivelului TA.

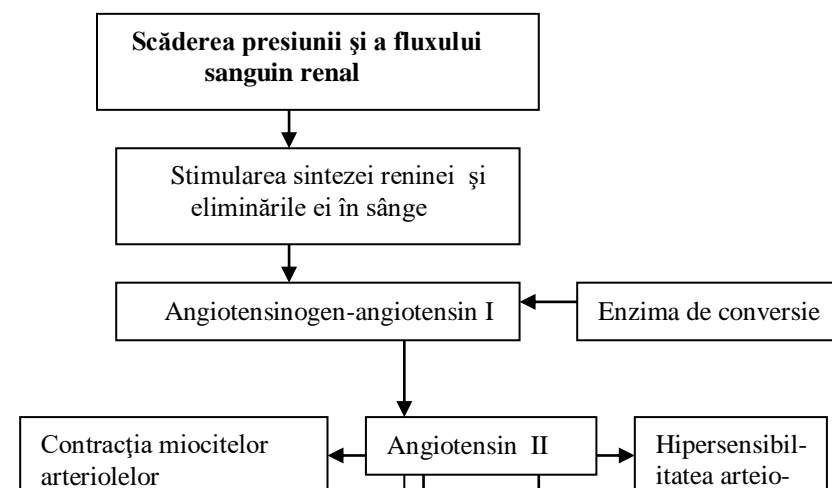
Pe lângă efectele enumerate Ag II stimulează elaborarea și eliminarea aldosteronului, care potențează reabsorbția din urină primară a Na^+ - proces realizat prin activarea enzimei succinatdehidrogenaza. Creșterea concentrației sodiului în sânge mărește presiunea osmotică a sângelui cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și elaborarea și descărcări crescute în sânge a hormonului antidiuretic de către nucleele supraoptice hipotalamice. Hormonul antidiuretic crește reabsorbția apei și conduce la creșterea volumului de lichid în patul vascular, ceea ce contribuie la creșterea TA sistolice, adică se dezvoltă hipertensiunea arterială.

Concentrațiile crescute de aldosteron crește sensibilitatea vaselor la acțiunea agenților vasoconstrictori.

Astfel aldosteronul prezintă veriga efectoră finală al cascadei sistemului funcțional integru *renină-angiotensină-aldosteron*.

Hipertensiunea arterială renoprivă

Rinichii secretă o serie de substanțe cu proprietăți vasodilatatoare, componente ale sistemului hipotensiv (depresor) al organismului, insuficiența cărora conduc la instalarea hipertensiunii arteriale.



Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA renoprive constă în reducerea sintezei și descărcărilor în sânge a factorilor cu efect antihipertensiv – prostaglandinelor și kininogenelor.

Prostaglandinele se elaborează în celulele interstițiale ale stratului medular, situate în regiunea sistemului contracurent multiplicator a rinichiului. Din cele două grupe de prostaglandine renale - PGA și PGE, ultima este imediat degradată, din care cauză aceasta este implicată, în special, în reglarea hemodinamicii intrarenale. PGA, având o perioadă de înjumătățire îndelungată, sunt implicate în reglarea TA sistemice. În ansamblu, componentele prostaglandinice și kininice ale sistemului renal hipotensiv sunt apreciate ca antagoniști fiziologici ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Diminuarea efectului hipotensiv concomitent cu activarea sistemului vasopresor renal (R-Ag-Al), determină prevalența sistemelor hipertensive și dezvoltarea HTA nefrogene persistente.

Fig. 33.6. Verigile patogenetice principale ale HTA nefrogene vasorenale

Etiologia. Cauza HTA renoprive este reducerea parenchimului renal și secreției substanțelor cu efect hipotensiv. Reducerea parenchimului renal poate fi o consecință a extirpării unei porțiuni de rinichi, resectomiei unilaterale, necrozei rinichilor, nefrosclerozei difuze, hidronefrozei, polichistozei renale etc.

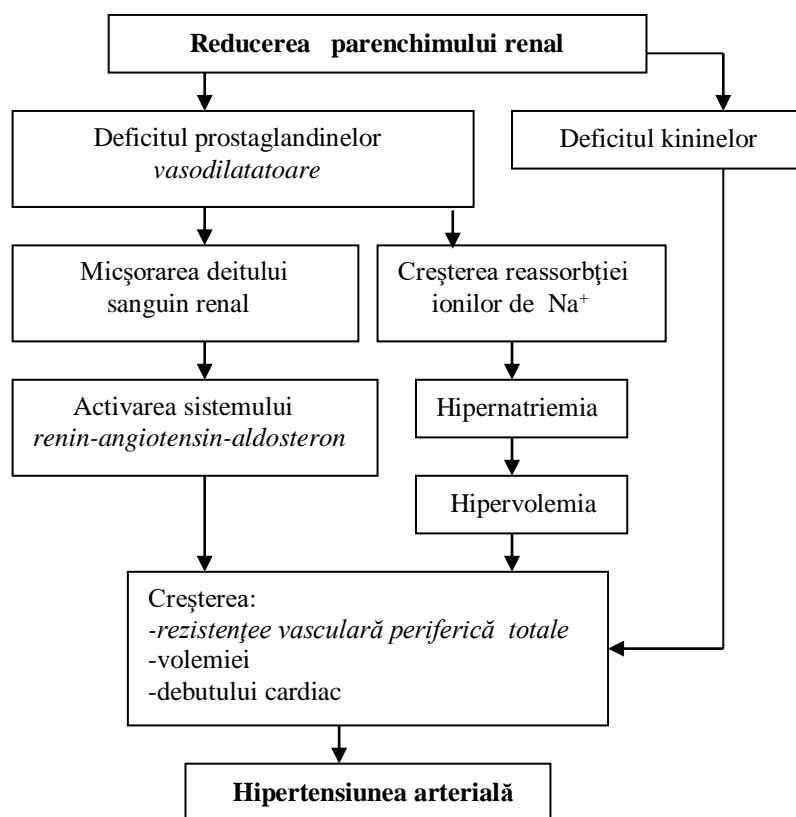


Fig.33.7 Verigile patogenetice principale ale HTA nefrogenă renoprive

Hipertensiunile arteriale endocrine

Hipertensiunile arteriale endocrine (endocrinogene, hormonal dependente) în principiu se dezvoltă prin participarea a două mecanisme.

Primul mecanism se realizează prin creșterea elaborării, încrețirii și (sau) a acțiunii hormonilor cu efect hipertensiv. Al doilea - prin creșterea sensibilității vaselor și cordului la acțiunea acestor hormoni. Primul mecanism conduce la formarea HTA, iar al doilea - la “conservarea”, stabilizarea nivelului crescut al

TA în hipertensiuni arteriale de altă origine, inclusiv, HTAE. În HTA cu evoluție cronică ambele mecanisme se realizează de regulă în ansamblu.

HTA în endocrinopatii ale suprarenalelor

Suprarenalele prezintă organul endocrin principal, care asigură reglarea nivelului tensiunii arteriale sistemice. Toți hormonii glandelor suprarenale într-o măsură mai mare sau mai mică participă la reglarea TA, iar în patologie sunt implicați în formarea și stabilizarea HTA.

Variantele principale ale HTA suprarenalice sunt cele “corticosteroidiene” și cele “catecolaminice”.

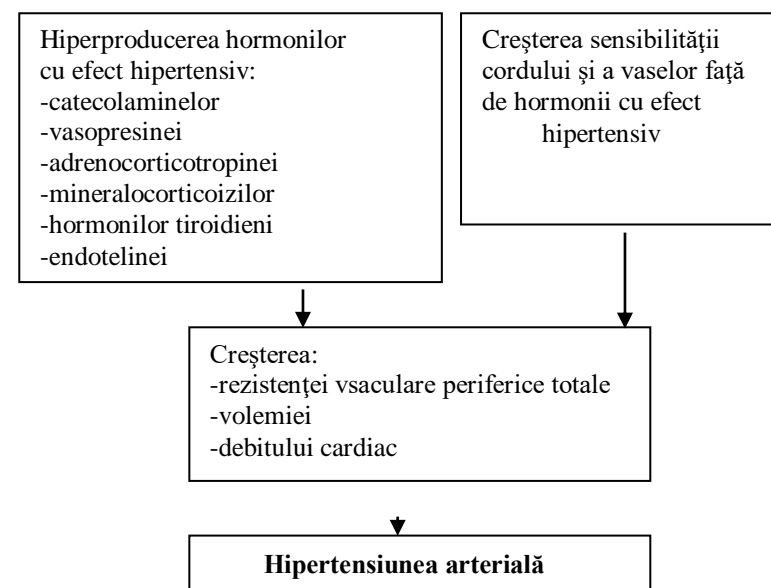


Fig.33.8. Mecanismele patogenetice generale ale HTA endocrine

Grupul de HTA corticosteroidiene include hipertensiunile provocate de hiperproducerea hormonilor mineralocorticosteroizi și cele provocate de hiperproducerea hormonilor glucocorticosteroizi.

HTA mineralocorticoidiene sunt determinate în special de hiperproducerea aldosteronului.

Etiologie. *Hiperaldosteronismul primar* în majoritatea cazurilor se datorează unei tumori hormonal active cu localizare în zona glomerulară a corticosuprarenalelor sau hiperplazia acesteia (sindromul Conn). *Hiperaldosteronismul secundar* este rezultatul activării secundare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de ex. în insuficiența cardiacă, renală) sau a degradării insuficiente a aldosteronului cu acumularea acestuia (de ex., în insuficiența hepatică).

Patogenie. Creșterea TA în hiperaldosteronism are loc predominant prin efectul renal al aldosteronului, care constă în final în hipervolemie, creșterea debitului cardiac și HTA.

HTA prin exces de glucocorticoizi.

Etiologie. Cauza hipersecreției corticosteroizilor în majoritatea cazurilor prezintă hiperplazia sau tumoare hormonal activă a corticosuprarenalelor (în zona fasciculară) - corticosterom.

Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA în hipersecreției corticosteroizilor poate fi pus în legătură cu două efecte biologice ale glucocorticoizilor.

Glucocorticoizii activează sistemul nervos simpatic și cresc reactivitatea vasculară la acțiunea agenților vasopresori. În plus, cortizolul stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, având ca consecință hiperactivitatea sistemului renină -angiotensină- aldosteron.

Glucoorticoizii posedă și efecte aldosteronice, ceea ce determină retenția hidrosalină, creșterea volemiei și a debitului cardiac, contribuind astfel la creșterea TA.

HTA catecolaminice se dezvoltă în rezultatul creșterii persistente de catecolamine în sânge (adrenalina, noradrenalina),.

Etiologie. Cauzele creșterii excesive a catecolaminelor în sânge de regulă sunt tumorile situate în medulosuprarenală (feocromocitom).

Patogenie. Noradrenalina stimulează în special alfa-adrenoreceptorii și mai puțin beta-adrenoreceptorii și conduce la creșterea TA prin vasoconstricție arteriolară și creșterea rezistenței periferice totale. Adrenalina stimulează atât alfa- cât și beta-adrenoreceptorii, din care cauză se produce atât vasoconstricție, cât și creșterea lucrului inimii (pe seama efectelor cronotrop și inotrop pozitiv) cu creșterea debitului cardiac. Aceasta și determină HTA.

Rezultă deci că, în cazul în care în organism crește în special nivelul adrenalinei, HTA este predominant sistolică asociată cu tahicardie. Dacă nivelul crescut al catecolaminelor este determinat în special de noradrenalină, HTA este sistolică-diastolică, dar cu tahicardie mai puțin pronunțată .

Catecolaminele, provocând constricția arteriolelor aferente glomerulare determină (induc) scăderea presiunii de perfuzie în ele, și, implicit, activarea sistemului R-Ag-AI. Incluziunea acestui mecanism potențează HTA, contribuind la dezvoltarea HTA persistente.

HTA în hipertiroidii

Etiologia. Cauza dezvoltării stărilor hipertiroidiene și consecutiv a HTA este hiperplazia sau o tumoare a tiroidei, însoțită de hiperproducerea și eliberarea în sânge a excesului de hormoni tiroidieni iodați.

Patogenie. Baza dezvoltării HTA în hipertiroidii o constituie efectul cardi tonic al tiroxinei (T₄) și triiodtironinei (T₃), care se manifestă prin creșterea marcată a debitului cardiac. Creșterea debitului cardiac se realizează prin tahicardia pronunțată (datorită efectului cronotrop pozitiv al T₄ și T₃), care deseori ating 120-160 contracții pe minut, precum și prin majorarea volumului bătaie (datorită efectului inotrop pozitiv al hormonilor tiroidieni). În legătură cu aceasta HTA în hipertiroidii poartă un caracter hiperkinetic.

Hipertensiunea arterială în modificările compoziției sângelui

Modificările compoziției sângelui (creșterea masei și vâscozității) la fel pot determina dezvoltarea HTA. Așa de exemplu în boala Vaquez, în eritrocitoze secundare, hiperproteinemii și alte situații similare nu rareori (25-50% din cazuri) se constată o creștere persistentă a TA. Cauzele HTA în aceste cazuri prezintă creșterea masei sângelui circulant (ceea ce determină creșterea

reîntoarcerii sanguine spre inimă și în consecință majorarea debitului cardiac) precum și vâscozitatea mărită a sângelui. Vâscozitatea crescută a sângelui exercită o rezistență suplimentară fluxului sanguin. Aceasta stimulează funcția contractilă a miocardului, contribuind, astfel, la creșterea debitului cardiac ceea ce, posibil, potențează dezvoltarea HTA.

Integral, analiza rezultatelor cercetărilor, consacrate problemei etiologiei și patogeniei hipertensiunilor arteriale permit trasarea unor concluzii generale.

1. În pofida multitudinii factorilor cauzali și complexității patogeniei, pot fi evidențiate câteva mecanisme generale de formare a hipertensiunilor arteriale: neurogen (central și reflexogen), endocrin, nefrogen și hemic.

2. Variantele clinice particulare ale hipertensiunii arteriale foarte rar se dezvoltă cu includerea numai a unui singur mecanism de creștere a tensiunii arteriale. Dacă factorul etiologic nu este înlăturat la timp, în mecanismul de dezvoltare a HTA de regulă sunt antrenate și alți factori patogenetici, care contribuie la stabilizarea hipertensiunii.

3. În procesul de dezvoltare a HTA, la rând cu tulburarea mecanismelor fiziologice de reglare a circulației și valorilor presionale, se constată și angajarea în proces a factorilor patogenetici.

Primul fenomen se constată de regulă la etapele inițiale ale HTA, al doilea – la etapele de stabilizare a TA la nivel crescut, hipertensiv. Din aceste mecanisme fac parte, în special, formarea situației hiperactive (dominanței de excitație) la diferite etaje de reglare a TA sistemice, creșterea sintezei și eliminărilor în sânge a factorilor cu acțiune hipertensivă la rând cu reducerea celor cu efect hipotensiv, diminuarea până la epuizare a sistemelor hipotensive de reglare a presiunii arteriale, creșterea excesivă a sensibilității peretilor vasculari la acțiunea factorilor hipertensivi.

În mecanismul de instalare a hipertensiunilor arteriale o importanță esențială are nu numai activarea sistemelor presorii sau a factorilor cu efect hipertensiv, dar și reducerea activității sistemelor și acțiunii agenților depresori. Mai frecvent rolul incipient în dezvoltarea HTA se atribuie prevalenței mecanismelor hipertensive.

33.5.2. Hipertensiunea în circulația mică.

Circulația pulmonară se deosebește de circulația sistemică prin presiunea mai joasă a sângelui. În situații fiziologice presiunea sistolică în artera pulmonară constituie 20-25 mmHg, iar presiunea medie - 10-17 mm Hg, ceea ce constituie doar 1/6 din presiunea arterială sistemică. Deoarece debitul sanguin pulmonar este egal cu debitul sanguin din circulația sistemică, rezistența totală din circulația pulmonară este de aproximativ 6-8 ori mai mică decât rezistența din circulația sistemică. Respectiv și lucrul mecanic al ventriculului drept este mai mic, comparativ cu lucrul ventriculului stâng, deaceia musculatura ventriculului drept este mai puțin dezvoltată.

În circulația pulmonară se diferențiază presiunea sanguină în arborele *trunchiului pulmonar* (precapilară) și presiunea sanguină în *vene pulmonare* (postcapilară). Hipertensiunea pulmonară prezintă creșterea presiunii sanguine în trunchiul pulmonar (presiunea precapilară) peste 30 mm Hg, iar a presiunii medii peste 20 mm Hg. În majoritatea cazurilor hipertensiunea pulmonară este secundară unor afecțiuni difuze ale plămânilor.

Etiologie. Factorii cauzali care provoacă hipertensiunea pulmonară pot fi: scăderea presiunii parțiale a oxigenului în alveole, embolia ramurilor arterei pulmonare sau obturarea capilarelor pulmonare, creșterea presiunii în capilarele venei pulmonare, procese patologice în parenchimul pulmonar (fibroza pulmonară), creșterea excesivă a debitului sanguin pulmonar.

Factorul principal care determină hipertensiunea arterială pulmonară este creșterea rezistenței opuse ejecției sanguine din ventriculul drept. Acest fenomen se produce prin mai multe mecanisme:

- 1) vasoconstricția pulmonară reflexă;
- 2) reducerea anatomică a patului vascular pulmonar;
- 3) obstrucția vaselor prin factori endovasculari;
- 4) creșterea debitului pulmonar;
- 5) scăderea elasticității vaselor pulmonare;
- 6) compresia vaselor pulmonare prin factori extravasculari.

Spasmul reflex al vaselor trunchiului pulmonar survine în suprasolicitări emoționale, stres, embolia unei ramuri a arterei pulmonare, în hipoxie alveolară (reflexul Euler-Liljestrand). Prin includerea acestui reflex se explică hipertensiunea pulmonară la persoanele ce locuiesc la altitudini.

La etapele inițiale hipertensiunea pulmonară provocată de hipoxie se dezvoltă ca urmare a spasmului reflex al vaselor. Ulterior, pe măsura dezvoltării mecanismelor compensatorii de lungă durată la hipoxie, se includ alți factori patogenetici, orientați spre creșterea presiunii în vasele pulmonare: hipertrofia musculaturii ventriculului drept, ca urmare a creșterii îndelungate a tonusului vaselor se dezvoltă hipertrofia tunicii musculare a vaselor pulmonare, policitemia absolută cu creșterea vâscozității sângelui. Efectul vasoconstrictor al hipoxiei hipobarice poate fi potențat de temperatura scăzută a aerului la altitudini prin activarea sistemului simpato-adrenal.

Constricția reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Китаев) se produce în toate cazurile de stază venoasă și creștere a presiunii în venele pulmonare (hipertensiune postcapilară) – în compresia a venelor pulmonare de o tumoare, în stenoza sau insuficiență mitrală, insuficiență ventriculară stânga de orice etiologie. Acest reflex, orientat spre micșorarea reîntoarcerii venoase spre inima stângă și preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar, totodată mărește rezistența opusă circulației în artera pulmonară, contribuind la instalarea hipertensiunii pulmonare.

Reducerea anatomică a patului vascular pulmonar se produce în afecțiunile parenchimului pulmonar (fibroză pulmonară, emfizem, silicoză, tuberculoză).

În toate aceste cazuri scade capacitatea totală a arborelui trunchiului pulmonar, elasticitatea vaselor, ceea ce face imposibilă mobilizarea de noi teritorii vasculare în caz de creștere a debitului pulmonar (de exemplu la efort fizic), din care cauză tensiunea în artera pulmonară crește.

Creșterea rezistenței opuse ejecției sistolice are loc și la obstrucția vaselor pulmonare prin *factori endovasculari* (trombembolism pulmonar). În trombembolismul pulmonar are loc creșterea bruscă a presiunii sanguine în trunchiul pulmonar. Aceasta provoacă excitarea baroreceptorilor vaselor pulmonare și includerea reflexului Schwiegk-Парин, pentru care este caracteristic: scăderea presiunii arteriale sistemice, bradicardie, replețiune sanguină splenică cu splenomegalie și vasodilatație în mușchii scheletici. Acest reflex protectiv, orientat spre diminuarea fluxului sanguin în mica circulație și preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar, în unele cazuri (în care reflexul este foarte manifest) poate conduce la stop cardiac și moarte.

Hipertensiunea în mica circulație poate să se dezvolte și la creșterea *debitului pulmonar*.

Se știe că distensibilitatea vaselor pulmonare este foarte mare, din care cauză creșterile considerabile ale debitului pulmonar sunt atenuate și nu produc hipertensiuni arteriale în mica circulație. Hipertensiunea pulmonară de debit se dezvoltă numai în cazul, în care debitul pilmonar în repaus depășește cel normal cel puțin de trei ori și această condiție este de lungă durată. Astfel de situații se constată în cardiopatii congenitale, însoțite de șunt important stânga-dreapta (de exemplu în defecte septale, persistența canalului arterial etc.)

Consecințe. Creșterea de lungă durată a presiunii în circulația pulmonară are ca urmare hipertrofia și dilatarea ventriculului drept, cardioscleroza consecutivă ceea ce definește *cordul pulmonar*

Hipertrofia și dilatarea ventriculului drept provoacă deplasarea în timpul sistolei a septului interventricular spre ventriculul stâng, din care cauză se tulbură funcția diastolică a ventriculului stâng.

În urma dilatării excesive a ventriculului drept inelul fibros tricuspidian se lărgeste, din care cauză apare insuficiența tricuspidiană funcțională.

Diminuarea debitului ventriculului drept antrenează tulburări metabolice în tesuturi cu hipoxie, hipercapnie și acidoză metabolică.

33.5.3. Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială prezintă o scădere persistență a tensiunii arteriale sub valorile 110/65 mm Hg. În hipotensiune arterială vasogenă scăderea persistentă a tensiunii arteriale este determinată predominant de micșorarea tonusului vaselor de tip rezistiv.

În prezent se distinge *hipotensiune arterială fiziologică și patologică*.

Hipotensiunea arterială fiziologică nu se asociază cu alte devieri de la normă și este apreciată ca o variantă individuală normală a tensiunii arteriale.

Se consideră că în hipotensiune arterială fiziologică reglarea tensiunii arteriale se realizează la nivel mai jos comparativ cu cel obișnuit. Astfel de hipotensiune mai frecvent se constată la indivizi cu fenotipia constituțională astenică. Hipotensiunea arterială fiziologică de asemenea se constată la sportivii,

care practică antrenamente permanente, locuitorii regiunilor alpine, tropicale, transpolare.

33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică

Hipotensiunea arterială patologică poate fi acută și cronică.

Hipotensiunea arterială patologică acută se constată în insuficiența vasculară acută, în hipovolemii severe, la reducerea brutală a debitului cardiac.

Insuficiența vasculară acută se caracterizează prin prăbușirea tensiunii arteriale și venoase.

Etiologie. Insuficiența vasculară acută nu este o entitate nozologică. Ea poate apărea brusc, fiind o complicație în cadrul evoluției nefavorabile a proceselor morbide deacum existente. Scăderea rezistenței vasculare totale poate apărea la acțiunea asupra vaselor rezistive și de capacitanță a diferitor agenți patogeni: intoxicațiile infecțioase și neinfecțioase, remediile medicamentoase, utilizate neadecvat (adrenoblocatori și adrenolitice), excesul substanțelor biologice active (histaminei, adenozei, serotoninii, razele ionizante, radicalii liberi, hipoxia, tulburările endocrine (insuficiența suprarenalelor) etc.

Scăderea bruscă a rezistenței periferice totale poate apărea și în legătură cu stimularea excesivă a zonelor reflexogene depresorii și creșterii influențelor parasimpatice asupra vaselor, sau în legătura cu inhibiția neuronilor presori ale centrului cardiovasomotor.

În cadrul insuficienței vasculare acute, din cauza incompetenței vaselor, scăderea dramatică a tensiunii arteriale nu poate fi compensată prin vasoconstricție regională.

Patogenie. În insuficiența vasculară în urma dilatației reflexe rapide a patului vascular se tulbură corelația dintre capacitanța patului vascular și debitul cardiac ceea ce, la rând cu scăderea tonusului vascular, și mai mult contribuie la scăderea tensiunii arteriale.

Agenții cauzali micșorează rezistența periferică totală a vaselor prin diminuarea tonusului neurogen și miogen a lor, la fel și prin scăderea reactivității vaselor la acțiunea agenților presori.

De meționat, că în insuficiența vasculară acută tulburările echilibrului hemodinamic se datoresc nu numai pierderii tonusului vascular, dar și tulburărilor funcției inimii atât sistolice cât și diastolice.

Manifestări. Insuficiența circulatorie cauzată de disfuncție vasculară se caracterizează prin:

-scăderea presiunii arteriale, atât sistolice, cât și diastolice;

-scăderea volumului bătaie și a minut-volumului;

-scăderea presiunii venoase (fără stază venoasă);

-micșorarea vitezei circulației sângelui;

-scăderea volumului sângelui circulant ca urmare a depozitării sângelui și extravazării lichidului.

Insuficiența vasculară acută constituie mecanismul patogenetic de bază al șocului și colapsului vasogen.

Colapsul. Colapsul, la rând cu șocul și coma, prezintă o situație extremală, care amenință direct viața și impune măsuri terapeutice de urgență

În medicina practică mai utilizată este clasificarea colapsului în baza factorului etiologic care îl provoacă. Dat fiind, că tensiunea arterială este determinată de rezistența vascușlară totală, de volumul sângelui circulant și debitul cardiac, colapsul poate să se dezvolte și prin următoarele mecanisme patogenetice: scăderea bruscă a rezistenței vascușlare totale, de reducerea volumului sângelui circulant și de scăderea brutală a debitului cardiac. Astfel se deosebesc: colapsul vasogen, hemoragic, cardiogen, infecțios, toxic, actinic, hipertermic, pancreatic, ortostatic, endocrin etc.

Scăderea rezistenței vascușlare totale este consecința insuficienței vasculare acute.

Scăderea absolută a volemiei poate fi determinată de pierderi de sânge în hemoragii, plasmoragii (în combustii), deshidratarea organismului de orice origine (aport hidric insuficient, diaree, hiperhidroză, vomă incoercibilă, poliurie masivă)

Reducerea primară a debitului cardiac poate fi o consecință a insuficienței cardiace acute în infarct miocardic, tamponade, în unele aritmii, infecții și intoxicații grave și alte situații patologice, care conduc la scăderea funcției contractile a cordului, sau la diminuarea întoarcerii venoase și respectiv la scăderea volumului sistolic. În acest caz colapsul prezintă o manifestare a insuficienței cardiace acute.

Tulburarea funcțiilor fiziologice în insuficiența vasculară

Insuficiența circulatorie acută de regulă survine brusc, cu tulburări grave ale circulației centrale și periferice, cu redistribuirea sângelui. Sângele se acumulează la periferie și în depozitele de sânge. Cum a fost menționat mai sus, în insuficiența vasculară se produc tulburări grave ale circulației sistemice, caracterizate prin micșorarea volumului sângelui circulant și a vitezei circulației sanguine, creșterea depozitării sângelui, diminuarea reînțoarcerii venoase spre inimă, prăbușirea tonusului arteriolelor și venelor, scăderea bruscă a rezistenței periferice totale a vaselor. Scăderea generală a tonusului vascular nu poate fi compensată prin constricția vaselor într-o anumită regiune a organismului din cauza areactivității vaselor la influențe vasopresorii. Tahicardia, care se instalează ca o reacție de compensare a hipoxiei, agravează și mai mult situația, deoarece în tahicardie timpul umplerii diastolice se reduce, ceea ce și mai mult scade volumul enddiastolic.

Consecutiv scăderii presiunii de perfuzie, circulația sanguină la nivelul patului microcirculator încetinește, și sângele stagnează în capilare. În astfel de situații apare hipoxia de tip circulator, având ca consecință tulburări metabolice, creșterea permeabilității membranelor vasculare și extravazarea lichidului cu acumularea lui în spațiile interstițiale. Pierderile considerabile ale lichidului intravascular agravează și mai mult hipovolemia. Hemoconcentrația, care se produce consecutiv extravazării lichidului, și înrăutățirea proprietăților reologice ale sângelui pot să contribuie la agregarea hematiilor și a plachetelor sanguine, cu dezvoltarea ulterioară a stazei și apariția microtrombilor, sindromului de coagulare intravasculară desimnată (CID).

În rezultatul hipotensiunii arteriale pronunțate scade presiunea de filtrare în rinichi, apare oliguria sau chiar anuria, cu instalarea insuficienței renale acute de origine extrarenală.

În insuficiența vasculară acută are loc depozitarea sângelui în vasele de capacitanță, din care cauză volumul sângelui circulant scade, scade reînțoarcerrea venoasă spre inimă și umplerea diastolică a cordului. Ca urmare a scăderii volumului enddiastolic extinderea miofibrilelor în diastolă este insuficientă, ceea ce conduce la scăderea forței de contracție a inimii. Diminuarea proprietăților contractile ale miocardului se produc și din cauza insuficienței circulației coronariene, care se datorește scăderii considerabile a presiunii în

aortă în timpul diastolei. Toate acestea conduc la scăderea volumului bătaie și a debitului cardiac și, implicit, la insuficiența circulatorie.

În urma hipoperfuziei cerebrale, în colaps se constată tulburări ale funcției sistemului nervos central : stare de inhibiție generală, slăbiciune, slăbirea vederii, vîjiituri în urechi, dilatarea pupilelor, uneori grețuri, vomă, convulsii. În unele cazuri se pierde conștiința.

Hipotensiunea arterială patologică cronică

Hipotensiunea arterială cronică patologică poate fi primară – *distonie neurocirculatorie de tip hipotensiv și secundară* (simptomatică).

Mai frecvent se întâlnește *hipotensiunea arterială simptomatică*.

Etiologie. Hipotensiunea arterială simptomatică prezintă o consecință a afecțiunilor cardiace (vicii, miocardite, infarct miocardic), encefalice (contuzii), pulmonare (pneumonie crupoasă), hepatice (hepatită, icter mecanic), endocrine (Boala Addison), precum și a intoxicațiilor endo- sau exogene.

Patogenie. Ținând cont că tensiunea arterială depinde de debitul cardiac, volumul sângelui circulant și tonusul vaselor rezistive, în plan patogenetic sunt posibile trei variante hemodinamice principale de producere a hipotensiunii arteriale:

- prin insuficiența contractilității cardiace;
- prin reducerea volumului de sânge circulant;
- prin scăderea tonusului vaselor rezistive.

În cazuri concrete patogenia hipotensiunii arteriale secundare prezintă particularități specifice, în care unul sau câțiva din acești factori patogenetici joacă un rol primordial.

Originea hipotensiunii arteriale neurocirculatorii (primare) este încă puțin elucidată. Se consideră că factorul patogenetic al acestei forme de hipotensiuni prezintă suprasolicitarea proceselor nervoase corticale principale (excitației și inhibiției), dizechilibrarea lor cu prevalența inhibiției. Această inhibiție se răspândește și asupra formațiunilor subcorticale (vegetative), inclusiv și asupra centrului vasomotor. Diminuarea influențelor vasoconstrictorii, determinate de prevalarea proceselor inhibitoare în centrul vasomotor, prezintă cauza nemijlocită a scăderii tonusului vaselor de tip rezistiv, scăderii rezistenței periferice și a tensiunii arteriale .

Fundalul constituțional leptosom (astenic), pentru care este caracteristic predominarea influențelor colinergice, prezintă terenul dezvoltării hipotensiunii arteriale primare.

O variantă clinică a hipotensiunii arteriale prezintă *hipotensiunea ortostatică*, caracterizată prin scăderea bruscă a tensiunii arteriale la schimbarea poziției corpului din clinostatism în ortostatism.

Patogenia hipotensiunii arteriale cronice patologice. Alterarea mecanismelor, care reglează tonusul vascular conduc la scăderea tonusului arteriolelor, lărgirea lumenului lor, scăderea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale.

Datorită scăderii tonusului arteriolelor o mare parte de sânge stagnează în jumătatea inferioară a corpului, în special în capilarele teritoriului splanchnic și a membrelor, din care cauză are loc micșorarea reînțoarcerii venoase spre inimă. Ca urmare a depozitării sângelui în aceste teritorii, scade volumul sângelui circulant – minus decompensare circulatorie.

Datorită micșorării înțoarcerii venoase umplerea diastolică a ventriculilor devine insuficientă, ceea ce conduce la reducerea volumului bătae.

Scăderea tensiunii arteriale sub limitele normale, prin intermediul baroreceptorilor, activează centrul cardiovascular din bulb, stimulând astfel sistemul nervos simpatic. Aceasta conduce la tahicardie și vasoconstricție periferică, care vizează irigarea suficientă a organelor de importanță vitală. Datorită tahicardiei, în majoritatea cazurilor, hipotensiunea arterială cronică este însoțită de creșterea debitului cardiac. Însă toate aceste măsuri nu sunt suficiente pentru redresarea tensiunii arteriale.

Ca urmare a scăderii tensiunii arteriale are loc reducerea irigației cerebrale, diminuarea presiunii hidrostatice în glomerulii renali și presiunii efective de filtrare, având ca consecință oligurie, iar în cazuri serioase anurie cu evoluție spre insuficiență renală

34. FIZIOPATOLOGIA RESPIRAȚIEI EXTERNE

34.1. Dereglările ventilației pulmonare.

34.1.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare.

34.1.1.1. *Procese patologice integrale și modificarea compoziției sângelui.*

34.1.1.2. *Procese patologice în arcul reflex respirator*

34.1.1.3. *Procese patologice în cutia toracică. Restricția pulmonară extraparenchimală.*

34.1.1.4. *Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricția pulmonară intraparenchimală.*

34.1.1.5. *Obstrucția căilor aeroconductoare superioare.*

34.1.1.6. *Obstrucția căilor aeroconductoare inferioare.*

34.1.2. *Manifestările și consecințele dereglării ventilației pulmonare.*

34.2. Dereglările difuziei gazelor în plămâni

34.2.1. *Etiologia și patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.*

34.3. dereglările perfuziei sanguine a plămânilor

34.3.1. *Etiologia și patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare.*

34.4. Dereglările transportului gazelor

34.4.1. *Etiologia și patogenia generală a dereglărilor transportului oxigenului și a dioxidului de carbon.*

Sistemul respirator reprezintă totalitatea de structuri anatomice cu funcție integrală de asigurare a organismului cu oxigen și eliminarea din organism a dioxidului de carbon. Sistemul respirator include: aparatul nervos (receptorii nervoși, căile aferente, centrul respirator, căile eferente), mușchii respiratori (intercostali interni și externi, diafargmul, mușchii auxiliari), cutia toracică

(vertebre, coaste, stern), pleura, plămâni (căile aeroconductive, parenchimul pulmonar), circulația sanguină pulmonară.

Funcția de bază a sistemului respirator este *respirația externă*, realizată prin câteva procese: ventilația pulmonară, schimbul de gaze alveolo-capilar, perfuzia plămânilor cu sânge și transportul gazelor spre / de la țesuturi. Utilizarea oxigenului în procesele celulare se numește *respirația internă* (respirația celulară).

Respirația externă poate fi alterată de diferite procese patologice tipice extrapulmonare și pulmonare.

Procesele patologice extrapulmonare includ procesele patologice integrale (dismetabolismele, dishomeostaziile hidrice, electrolitice, acido-bazice, dizoxiile, distermiile) și procesele patologice tipice localizate în sistemele organismului - sistemul nervos central (traumatisme, hipertensiune intracraniană, edem cerebral, ictus, tumoare, inflamație, congestie, ischemie, anoxie, modificarea excitabilității centrului respirator), sistemul glandelor endocrine (hiper- și hipotireoidism, hiper- și hipocorticism, hiper- și hipoinsulinism), sistemul cardio-vascular (insuficiența circulatorie în circulația mică și mare, hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară), rinichi (insuficiența renală), ficatul (insuficiența hepatică), sistemul

Tabelul

34.1. Procesele patologice tipice și manifestările specifice respiratorii

Procese patologice tipice	Manifestări specifice respirator
Procese patologice extrapulmonare	
<i>Procese patologice integrale:</i> coma cerebrală, endocrinopatii, insuficiența circulatorie, hepatică, renală, dismetabolisme, dishomeostazii electrolitice, hidrice, acido-bazice, distermii, dizoxii	Deregări reactive a pulmonare: dispnee, hipoventilație, hipoxie respiratorie, respirație periodică, apnee- Insuficiență respiratorie centrală
<i>Procese patologice în arcul reflex respirator</i> – întreruperea transmiterii impulsurilor la nivelul receptorilor, căilor aferente, centrului respirator, căilor eferente bulbo-spinale, nervilor intercostali și diafragmali	Deregări centrale a pulmonare: dispnee, hipoventilație, hipoxie respiratorie, hipercapnie, respirație periodică, apnee - insuficiență respiratorie centrală
<i>Procese patologice în joncțiunile neuromusculare,</i> pareze și paralizii, contracturi ale mușchilor intercostali și diafragm	Deregări restrictive a pulmonare: hipoventilație, hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie insuficiență respiratorie restrictivă
<i>Procese patologice în scheletul cutiei toracice:</i> deformații, osificarea cartilajelor, anchiloză, rigiditate, reducerea elasticității și complianței	Deregări restrictive a pulmonare: hipoventilație, hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie insuficiență respiratorie restrictivă
<i>Procese patologice în pleură:</i> efuzie pleurală, aderențe pleurale, dezermetizarea cavității pleurale, hipertensiune intrapleură	Deregări restrictive a pulmonare: hipoventilație, hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie insuficiență respiratorie restrictivă
<i>Procese patologice în circulația mică:</i> hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară	Deregările perfuziei pulmonare: dereglarea transportului gazelor hipoxie circulatorie
<i>Procese patologice în sistemul sanguin:</i> hemoglobinopatii, enzimopatii, anemii	Deregările transportului gazelor: hipoxie anemică
Procese patologice pulmonare	

Procese patologice în <i>căile aeroconductive superioare</i> : inflamație, cicatrizare, obstruare, stenoza, compresie	Dereglări obstructive ale pulmonare: hipoventilație, hipoxie respiratorie, asfixie -	ventilația pulmonară, difuzia alveolo-capilară, perfuzia pulmonară și transportul gazelor și în manifestările respiratorii ale acestor procese . DEREGLĂRILE VENTILATIEI PULMONARE.
Procese patologice în <i>căile aeroconductive inferioare</i> : inflamație, spasm, stenoza, obstruare	insuficiență respiratorie obstructivă	Ventilatia pulmonară reprezintă schimbul de aer dintre atmosferă și spațiul alveolar și include procesul de inspirație și expirație. Ventilația asigură vehicularea convecțională a aerului din atmosferă în alveole și în sens opus - din alveole în atmosferă.
Procese patologice în <i>parenchimul pulmonar</i> : inflamație, scleroză, distrucție, edem, imbiție, emfizem, atelectazie, reducerea suprafeței alveolare	Dereglarea difuziei alveolo-capilare Hipoxie respiratorie fără hipercapnie Insuficiență respiratorie restrictivă	Inspirația constă dintr-un lanț de procese: excitarea centrului inspirator, contractia mușchilor inspiratori, expansia cutiei toracice, tranzitul aerului atmosferic prin căile aeroconductive, umplerea și extinderea alveolelor pulmonare. Expirația se efectuează în mod pasiv sau activ.

sanguin (hemoglobinopatii, anemii), aparatul musculo-scheletal (contractura și paralizia musculaturii respiratorii), pleura (hipertensiune intrapleurală, efuzie pleurală, aderențe, pneumo-, hidro- și hemotorax). De menționat, că procesele patologice extrapulmonare conduc la dereglarea respirației externe în condițiile păstrării plămânilor în stare intactă.

Procesele patologice pulmonare includ afecțiunile căilor respiratorii superioare (inflamație, tumoare, corpi străini, compresie, stenoza, obstruare, cicatrizare), căilor respiratorii inferioare (inflamație, spasm, edem, stenoza), parenchimului pulmonar (inflamație, congestie, edem, scleroză, imbiție, infarct, distres respirator, distrucție cu reducerea suprafeței totale de difuzie).

Manifestările specifice ale proceselor patologice extrapulmonare și pulmonare includ modificări ale respirației externe cu geneză *centrală* (în afecțiunile aparatului nervos), *reactivă* (răspuns la dishomeostaziile generale și procesele patologice extrapulmonare), *restrictivă* (în procesele patologice localizate în cutia toracică, mușchii respiratori, pleură, parenchimul pulmonar), *obstructivă* (în procesele patologice localizate în căile aeroconductive), *perfuzională* și de *transport* al gazelor.

Procesele patologice tipice și manifestările specifice respiratorii sunt sumarizate în tabelul 1.

Patogenia generală a proceselor patologice tipice este expusă în compartimentele respective din "Fiziopatologia generală". În compartimentul prezent vor fi expuse în ordine succesivă *procesele patologice* care alterează

Respirația externă este reglată de centrul respirator. Centrul respirator constă din centrul pontin pneumotactic, centrul inspirator și centrul expirator, ultimii situați în bulbul rahidian. O capacitate remarcabilă a neuronilor centrului respirator este caracterul spontan (automat) de generare ritmică a impulsurilor nervoase în lipsa excitanților din mediul ambiant sau cel intern.. Succesiunea proceselor inspirație-expirație este asigurată de relațiile reciproc antagoniste dintre neuronii inspiratori și cei expiratori - excitația inspiratorilor inhibă expirația și vice versa. Impulsurile parvenite de la receptorii periferici (hemoreceptorii patului vascular, interoreceptorii musculari și scheletici) și acțiunea directă asupra centrului respiraor ale excitanților chimici doar modulează excitabilitatea centrului respirator, modificând frecvența și amplitudinea respirației.

Impulsurile nervoase generate de neuronii inspiratori transmise prin căile eferente medulo-spinale predominant spre motoneuronii spinali segmentari cervicali C₄, (inervează diafragma) și cei toracali T₁-T₁₂ (inervează mușchii intercostali externi) inițiază inspirația. Joncțiunea neuro-musculară este colinergică. Contractia musculaturii inspiratorii rezultă excursia (expansia) cutiei toracice în toate direcțiile: sagitală (îndepartarea sternului de coloana vertebrală), frontală (ridicarea unghiurilor costale în poziție orizontală) și longitudinală (aplatizarea diafragmului). Rezultanta expansiei cutiei toracice este mărirea în volum a acesteia. Plămânii nu contactează direct cu pereții cutiei toracice, fiind separați de acestea printr-o cavitate virtuală (cavitatea pleurală) - un spațiu capilar umplut cu o cantitate mică (cca 1 ml) de lichid lubrifiant, care

asigură o alunecare ușoară a foștelor pleurei. Presiunea în cavitatea ermetică intrapleurală este permanent mai scăzută (negativă) decât cea atmosferică cu deviații în diferite faze ale respirației: la inspirație diferența constituie 6-8 cm a coloanei de apă, iar la expirație - 3-5 cm de apă. Din cauza presiunii negative create în cavitatea pleurală la inspirație plămânii vor urma excursiile cutiei toracice, spațiile alveolare se largesc creând o presiune negativă în alveole comparativ cu cea atmosferică. Gradientul de presiune dintre atmosferă și alveolele pulmonare (cu un exces de presiune în atmosferă) antrenează pătrunderea aerului atmosferic în alveole până la egalarea presiunii intraalveolare cu cea atmosferică. Paralel cu umplerea alveolelor cu aer are loc extinderea pereților alveolari cu excitarea mecanoreceptorilor situați aici. Impulsurile nervoase generate de mecanoreceptori prin feed-back inhibă centrul inspirator, ceea ce întrerupe inspirația.

Expirația se poate efectua atât în mod pasiv, cât și în mod activ. La persoanele sănătoase în repaus expirația se efectuează în mod pasiv. Forțele, care asigură expirația pasivă sunt multiple. Lichidul pleural posedă o tensiune superficială orientată spre centrul cutiei toracice (forța centripetă), care împreună cu forța de gravitație (greutatea toracelui ridicat la inspirație), elasticitatea mușchilor, cartilajelor și reculul elastic al alveolelor pulmonare reîntorc cutia toracică la configurația și volumul din repaus, comprimând plămânii și formând un gradient de presiune dintre alveole și atmosferă cu un exces de presiune în alveole. Aceasta duce la ieșirea aerului alveolar în atmosferă - astfel se efectuează expirația pasivă.

Tabelul 34.2. Indicii statici și dinamici ai respirației externe

Indicii statici ai respirației externe	Valorile indicilor respirației
Capacitatea totală a plămânilor	5,97 litri
Capacitatea vitală	4,78 litri
Volumul respirator	0,5 litri
Rezerva inspiratorie	3,28 litri
Rezerva expiratorie	0,98 litri
Volumul rezidual	1,19 litri
Indicii dinamici ai respirației externe	
Frecvența respirației în repaus	16 mișcări / minut
Torentul expirator maximal	500 litri / minut
Viteza maximală inspiratorie	300 litri / minut
Capacitatea maximală respiratorie	130 litri / minut
Minut-volumul ventilației alveolare în repaus	4,9 litri / minut
Minut-volumul ventilației spațiului mort anatomic	2,1 litri / minut

Expirația activă (voluntar sau în hipoxemie) se efectuează prin contracția mușchilor expiratori (intercostali interni și mușchii peretelui abdominal). Contracția mușchilor intercostali interni exercită forțe antagoniste mușchilor intercostali externi, ceea ce duce la rețracția în volum a cutiei toracice. Contracția mușchilor peretelui abdominal mărește presiunea intraabdominală, ceea ce deplasează splanhniile și diafragma în interiorul cutiei toracice. Ambele efecte măresc presiunea intratoracică, asigurând gradientul pozitiv de presiune și ieșirea forțată a aerului alveolar în atmosferă. După expirație urmează pauza respiratorie (apnee), cu care se încheie ciclul respirației externe.

Ventilația pulmonară este caracterizată de doi parametri: amplitudinea (profundimea) și frecvența respirației. Capacitățile ventilatorii ale plămânilor sunt determinate de particularitățile anatomice ale aparatului respirator și sunt estimate printr-o serie de parametri: indicii statici și indicii dinamici.

Indicii statici și dinamici ai respirației la bărbații tineri sănătoși (valori medii) sunt prezentați în tabelul 2.

34.1.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare. Cauzele generale ale dereglărilor ventilației pulmonare sunt diferite procese patologice tipice localizate atât în însăși plămâni (proces patologice pulmonare), cât și extrapulmonar. Din procesele patologice extrapulmonare fac parte procesele ce afectează componentii aparatului respirator și procesele patologice integrale.

34.1.1.1. Procese patologice integrale și modificarea compoziției sângelui.

Din parametrii biochimici ai sângelui, care sunt monitorizați de respirația externă face parte presiunea oxigenului în sângele arterial (PaO_2), presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial (PaCO_2) și concentrația ionilor de hidrogen (pH). La rândul lor acești parametri biochimici ai sângelui vor influența prin retroreglarea cibernetică (feed-back) respirația externă în vederea menținerii homeostaziei mediului intern.

La nivelul mării presiunea parțială a oxigenului în aerul atmosferic este de circa 155 mm Hg, în aerul alveolar și sângele arterial - de cca 100 mm Hg, iar în sângele venos - doar 40 mm Hg. Menținerea presiunii scăzute a oxigenului în aerul alveolar și sânge comparativ cu atmosfera este o măsură de protecție contra acțiunii toxice a oxigenului în concentrații mari asupra celulelor organismului.

Conținutul dioxidului de carbon în aerul atmosferic constituie 0,03%, iar presiunea parțială - doar 0,22 mm Hg. În același timp presiunea dioxidului de carbon în aerul alveolar și sângele arterial este egală cu 40 mm Hg, iar în sângele venos - cu 46 mm Hg. Astfel, presiunea dioxidului de carbon în aerul alveolar depășește de aproximativ 200 ori pe cea atmosferică. Concentrația mărită a dioxidului de carbon în sânge asigură menținerea bilanțului acido-bazic la valoarea pH mediului intern egală cu circa 7,36 și constituie un parametru de o importanță vitală mai superioară decât concentrația de oxigen. Se poate considera, că ventilația pulmonară menține în mod activ concentrația constantă mărită de dioxid de carbon în alveole și respectiv în sânge. Deviațiile concentrației dioxidului de carbon în aerul alveolar (și consecutiv în sângele

arterial) caracterizează starea ventilației pulmonare: 40 mm Hg - normoventilație, > 41 mm Hg - hipoventilație, < 39 mm Hg - hiperventilație.

Concentrația ionilor de hidrogen în sânge este exprimată prin logaritmul zecimal negativ - pH, care în normă este egal cu cca 7,36 (în celule - 6,9). Respirația externă are rol extrem de important în reglarea promptă a echilibrului acido-bazic prin intensificarea ventilației și eliminarea surplusului de dioxid de carbon în stările acidotice sau prin atenuarea ventilației și reținerea în organism a didoxidului de carbon în alcaloză. La rândul-i dereglările primare ale ventilației pulmonare conduc la acidoză și alcaloză respiratorie.

Parametrii biochimici ai sângelui monitorizați de respirația externă - PaO_2 , PaCO_2 , pH - sunt recepționați de chimioreceptorii patului vascular concentrați predominant în corpusculul carotidian și corpusculul aortic. Chimioreceptorii carotidieni și cei aortici răspund la micșorarea PaO_2 , și pH sau la mărirea PaCO_2 prin intensificarea pulsației nervoase, pe care o transmit prin caile aferente (fibrelor nervului vag) în centrul respirator. Corpusculul carotidian este de 7 ori mai sensibil decât cel aortic, iar excitația lui inițiază concomitent mărirea frecvenței și aprofundarea ventilației pulmonare, în timp ce excitația corpusculului aortic provoacă doar accelerarea respirației externe. La rând cu chimioreceptorii periferici există de asemenea și receptori situați nemijlocit în creier - chimioreceptorii centrali. Destinația receptorilor centrali și periferici este diferită. Astfel, prin receptorii periferici se realizează preponderent influența *hipoxemiei* asupra respirației externe, în timp ce *hipercapnia* și *acidoza* acționează preponderent prin receptorii centrali, care percep compoziția chimică a lichidului interstițial al nevraxului. În acest context rolul receptorilor periferici constă în menținerea reflexelor respiratorii în condițiile hipoxiei acute severe, atunci când centrele nervoase se inhibă din cauza penuriei de energie și devin areactive la excitația directă. Or receptorii periferici pot fi priviți ca ultima structură a reflexului respirator ce mai continuă să funcționeze în hipoxie gravă. Faptul, că chimioreceptorii periferici nu reacționează la modificările neînsemnate ale pO_2 în sânge sugerează concluzia, că aceste structuri nu sivesc pentru reglarea respirației externe în repaus sau la efort fizic, ci doar în condițiile hipoxiei severe sau la dereglarea mecanismelor centrale ale respirației.

Din procesele patologice integrale care pot influența respirația externă fac parte dereglările severe ale activității nervoase (coma cerebrală), endocrinopatiile (hipotireoidismul, hipocorticismul, hiper- și hipoinsulinismul), insuficiența renală, hepatică, circulatorie, anemiile severe, dismetabolismele (hipoglicemia, hipercetonemia), dishomeostaziile hidrice (exicoza, edemul cerebral), electrolitice (hiponatriemia, hiperkaliemia), osmotice (hiperosmia, hipoonchia), acido-bazice (acidoza, alcaloza), distermiile (hipo- și hipertermia). Cauză exogenă a dereglării ventilației pulmonare este modificarea compoziției atmosferei – hipoxia și hipercapnia atmosferică. Numitorul comun dishomeostatic al proceselor patologice integrale enumerate mai sus este hipoxemia, hipercapnia, hiper-H-ionia, iar efectul final – paralizia centrului respirator, sistarea respirației externe (apneea).

Hipoxemia reprezintă micșorarea presiunii oxigenului în sângele arterial mai jos de 50 mm Hg. (V. cap.23 « Fiziopatologia medicală », vol.1). Hipoxemia intensifică ventilația pulmonară, deși într-o măsură mai mică decât hipercapnia pură sau hipercapnia în combinație cu hipoxia. Hipoxemia gravă persistentă conduce la inhibiția centrului respirator și la stop respirator – apnee. Din cauza sensibilității mai mari a centrului respirator față de dioxidul de carbon comparativ cu sensibilitatea față de oxigen exhalarea excesivă a dioxidului de carbon și instalarea hipocapniei micșorează excitabilitatea centrului respirator, inhibă ventilația pulmonară sau chiar provoacă apnee. Aceasta se întâmplă în hipoxia asociată cu hipocapnie, în hiperoxemie (mărirea presiunii oxigenului în sânge), la inhalarea bolnavilor oxigenului pur ceea ce provoacă hiperoxemie și concomitent săracește sângele de dioxid de carbon. Asociația hiperoxiei cu hipocapnie micșorează și mai mult reactivitatea centrului respirator și poate conduce chiar la inhibiția acestuia. În aceste cazuri pentru menținerea excitabilității centrului respirator se recomandă inhalarea

carbogenului - melanjului de gaze constituit din 94% oxigen și 6% dioxid de carbon.

Hipercapnia reprezintă presiunea crescută de dioxid de carbon în sângele arterial (mai sus de 46 mm Hg). Ghipercapnia este rezultatul intensificării producției de bioxid de carbon sau a reducerii eliminării din organism a acestuia. Hipercapnia este cel mai puternic excitant al centrului respirator: hipercapnia antrenează hiperventilația, iar hipocapnia - hipoventilație până chiar și la oprirea respirației - apnee. Astfel, creșterea presiunii dioxidului de carbon în sângele arterial de la 40 la 60 mm Hg mărește volumul ventilației pulmonare respectiv de la 7 L/min până la 65 L/min, iar presiunea dioxidului de carbon în sânge egală cu 70 mm Hg este maximal suportabilă și mărește ventilația pulmonară până la 75 L/min. Concentrația mai mare de 70 mm Hg provoacă paralizia centrului respirator și oprirea respirației. Din contra, micșorarea presiunii dioxidului de carbon în sânge antrenează diminuarea reactivității centrului respirator și pentru alți excitanți (inclusiv și pentru hipoxie) până la paralizia centrului respirator și sistarea ventilației pulmonare.

H⁺ - hiperionia (acidoza) reprezintă creșterea concentrației de ioni de hidrogen în sânge. (V. cap.22 « Fiziopatologia medicală », vol.1). Constanța concentrației *ionilor de hidrogen* în sânge este menținută de diferite mecanisme homeostatice, unul dintre care este ventilația pulmonară ce asigură eliminarea surplusului de dioxid de carbon. Centrul respirator este extrem de sensibil la devierile pH - micșorarea acestui parametru doar cu 0,1 unități excită centrul respirator și intensifică ventilația pulmonară cu 2 l/min, în timp ce mărirea pH conduce la inhibiția centrului respirator și hipoventilație. De menționat, că paralel cu acțiunea directă ionii de hidrogen influențează centrul respirator și prin eliminarea dioxidului de carbon din bicarbonații plasmei sanguine, ceea ce rezultă hipercapnie și hiperventilație.

Hipoxemia, hipercapnia, acidoza de orice origine conduc la modificări *reactive* ale respirației externe: dispnee, respirație profundă și accelerată, respirație periodică, apnee, hipoventilația pulmonară cu hipoxemie pură sau în asociație cu hipercapnia, hiperventilația pulmonară cu hipocapnie.

Modificările respirației externe ca răspuns la modificările compoziției biochimice ale sângelui inițial poartă caracter adecvat și vizează menținerea homeostaziei prin ajustarea respirației externe la necesitățile actuale ale

organismului. De menționat însă, că chiar și reacțiile adaptative sau compensatorii ale ventilației pulmonare pot conduce la diferite dishomeostazii – alcaloză respiratorie cu mărirea permeabilității vaselor sanguine cerebrale, hipertensiune intracraniană și edem cerebral. Modificările debordante ale compoziției sângelui conduc la apnee – moartea clinică.

34.1.1.2. Procese patologice în arcul reflex respirator

Receptorii periferici sunt sursă de excitație aferentă, care asigură activitatea ritmică a centrului respirator. Deficitul impulsurilor aferente se întâlnește la nou-născuții prematuri și se traduce prin asfixie. În aceste cazuri este necesară aferența suplimentară, de exemplu, prin excitarea mecanică a feselor, piciorușelor. Surplusul de impulsuri aferente rezultă respirația frecventă, dar superficială cu mărirea ventilației spațiului mort anatomic și micșorarea ventilației alveolare efective. Sursă de aferență excesivă pot servi procesele patologice localizate peritoneu, plămâni, piele.

Centrul respirator se caracterizează prin activitate de pacemaker – proprietatea de a genera spontan ritmic impulsuri nervoase eferente, sub acțiunea cărora are loc suscitarea respirației externe – inspirației și expirației. Frecvența impulsurilor generate de centrul respirator este modulată de neuroreceptorii periferici – chimioreceptorii, care recepționează parametrii biochimici ai sângelui (presiunea oxigenului, bioxidului de carbon, concentrația ionilor de hidrogen) și mecanoreceptorii mușchilor respiratori, căilor aeroconductoare, pleurei. În așa mod activitatea centrului respirator este ajustată la necesitățile actuale ale organismului în vederea menținerii homeostaziei parametrilor biochimici.

Dereglarea activității centrului respirator poate fi cauzată de procese patologice localizate pe tot traseul reflexului respirator : neuroreceptorii, căile aferente, centrii nervoși, căile eferente. Cauzele nemijlocite ale dereglării activității centrului respirator sunt leziunile directe ale acestuia (în encefalită, hipertensiune intracraniană, traume craniocerebrale, hipoxii severe, șoc, coma, hiperdozarea somniferelor, sedativelor, narcozei, drogurilor).

Din dereglările activității centrului respirator face parte micșorarea sau mărirea excitabilității, paralizia.

Dereglările activității centrului respirator se manifestă prin hipoventilație primară, apnee nocturnă, apnezie, respirație periodică, stop respirator. De menționat, că afecțiunile primare ale centrului respirator conduc la dereglări ale ventilației pulmonare cu păstrarea potențialului funcțional al aparatului respirator (mușchilor respiratori, cutiei toracice, pleurei, căilor aeroconductoare și parenchimului pulmonar), însă acest potențial nu este solicitat.

Aparatul neuro-muscular respirator (“pompa” respiratorie, “pompa” vitală) include nervii și mușchii intercostali, nervul frenic și diafragma și poate fi afectat la nivelul sistemului nervos central și periferic, la nivelul joncțiunilor neuromusculare sau nemijlocit a mușchilor respiratori.

Paralizia diafragmului. Diafragma este mușchiul respirator major și de cea mai mare importanță vitală în corpul uman (după cord). Diafragma este inervat de nervul frenic originar din C₄ (parțial din C₃ și mai rar din C₅).

Disfuncțiile diafragmului sunt consecință a dereglărilor neurogene (întreruperea transmiterii impulsurilor din SNC) - trauma măduvei spinării, siringomielie, poliomielită, afecțiuni pe traseul nervului frenic - trauma, chirurgia toracală și cardiacă, radioterapie, tumori (30% de cazuri), neuroinfecții, anevrismul aortei, pleurezie, gușa substernală, herpes, uremia, infecții, diabet zaharat. Dereglările funcției diafragmului mai pot fi cauzate și de defecte anatomice congenitale (hernie diafragmală cu deplasarea organelor abdominale în torace). Toate afecțiunile enumerate pot interesa întreg organul (paralizie bilaterală) sau doar o jumătate (paralizie unilaterală).

Din procesele patologice ce afectează joncțiunile neuro-musculare ale diafragmului și mușchilor intercostali fac parte intoxicațiile cu anticolinesterazice, curare, toxină botulinică, nevritele, miozita.

Orice dereglare a funcției diafragmului și mușchilor intercostali antrenează disfuncții ventilatorii prin reducerea excursiilor cutiei toracice și incapacitatea de a crea o presiune negativă intratoracică suficientă pentru efectuarea inspirației. Incompetența mușchilor intercostali poate fi compensată de diafragma, în timp ce atenuarea sau lipsa contracțiilor diafragmului sunt irecuperabile. Caracterul decompensat al dereglărilor ventilației în afecțiunile diafragmului rezultă din faptul, că în timpul inspirației suscitată de contracția mușchilor inspiratori intercostali are loc deplasarea diafragmului paralizat și a splanhnilor în cutia toracică ceea ce anihilează efortul respirator. Organismul

uman nu posedă alte mecanisme eficiente pentru compensarea respirației compromise de afecțiunile diafragmului în cazul, în care excursiile diafragmului sunt diminuate sau lipsesc. Astfel paralizia bilaterală a diafragmului antrenează dereglări severe ale respirației – insuficiența ventilatoare restrictivă cu micșorarea capacității vitale și totale ale plămânilor până la 50%, asfixie. Paralizia unilaterală a diafragmului decurge deseori asimptomatic.

34.1.1.3. Procese patologice în cutia toracică. Restricția pulmonară extraparenchimală.

Capacitatea remarcabilă a aparatului respirator este complianța (distensibilitatea, capacitatea de extindere), care permite dilatarea cutiei toracice și primirea aerului atmosferic în inspir. Complianța totală a sistemului respirator intact este suma algebrică a complianței cutiei toracice și cea a plămânilor. Complianța totală este influențată de orice modificări în cutia toracică, pleură și plămâni. Deoarece volumul de aer inspirat este funcție directă a gradului de complianță a sistemului respirator reducerea complianței antrenează *insuficiența respieatorie restrictivă*.

Restricția pulmonară este reducerea complianței totale a aparatului respirator pe seama reducerii predominante a complianței cutiei toracice (*restricție pulmonară extraparenchimală*) sau a plămânilor (*restricție pulmonară intraparenchimală*). Restricția pulmonară de orice origine este asociată de reducerea expansiei plămânilor și a indicilor respiratorii statici și dinamici.

Restricția pulmonară extraparenchimală este provocată de factori *extrinseci* - afecțiunile cutiei toracice, aparatului neuro-muscular, pleurei. În dereglările restrictive este micșorată complianța totală a sistemului respirator, ceea ce reduce volumele pulmonare.

Afecțiunile cutiei toracice care conduc mai frecvent la dereglări ventilatorii sunt kifoscolioza, obezitatea, spondilita anchilozantă, toracoplastica.

Afecțiunile pleurei. Pleura (foița viscerală și parietală) formează o cavitate închisă ermetic, care prin deviațiile presiunii intrapleurale asigură excursiile

plămânilor. Afecțiunile pleurei provoacă deermetizarea cavității pleurale sau hipertensiunea intrapleurală. În ambele cazuri are loc compresia sau chiar colabarea plămânului, restricția excursiilor cu dererglări ventilatorii. Din cele mai frecvente forme de afecțiuni pleurale fac parte efuzia pleurală, pneumotoraxul, hemotoraxul, tumorile.

Efuzia pleurală. Normal spațiul pleural conține cca 1 ml de lichid, formarea căruia rezultă din echilibrul dintre forțele filtrante (presiunea hidrostatică în vasele sanguine ale pleurei viscerale și parietale) și forțele rezorbtive (presiunea oncotică în vasele sanguine și presiunea lichidului interstițial dependentă de drenajul limatic). Efuzia pleurală prezintă dizechilibrul acestor forțe cu predominarea filtrației plasmei sanguine asupra rezorbției filtratului și drenajului limfatic. Efuzia pleurală este prezentată prin transsudat și exsudat.

Transsudatul reprezintă ultrafiltratul plasmei în cavitatea pleurală cauzată de afecțiuni cardiace congestive, ciroză hepatică, atelectazie, sindrom nefrotic, dializa peritoneală, mixedemul, pericardita constrictivă. Transsudatul se caracterizează prin proprietățile fizico-chimice (transparent sau opalescent, vâscozitatea mică), conținutul de proteine până la 3%, puține celule, caracter aseptice.

Exsudatul are origine inflamatorie: pleurite de orice etiologie, parapneumonie, tumori maligne, embolism pulmonar, afecțiuni colagenice vasculare, tuberculoza, sarcoidoza asbestoza, pancreatita, trauma, perforația esofagului, pleurita radiațională, medicamente. Diferențierea exsudatului de transsudat se bazează pe determinarea proprietăților fizico-chimice, biochimice și biologice și are importanță diagnostică. Astfel exsudatul se caracterizează prin concentrația absolută a proteinelor mai mare de 3%, iar conținutul proteinelor serice în exsudat depășește 50% din conținutul proteinelor în serul sanguin. Activitatea lactatdehidrogenazei în exsudat constituie mai mult de 60% din activitatea serică a enzimei, conținutul colesterolului este mai mare de 45 mg/dL. Exsudatul se caracterizează prin conținut sporit de celule (leucocite) și este de regulă septic (contaminat cu germenele patogen, care a produs inflamația). Exsudatul confirmat necesită examen citologic diferențiat, colorația Gram, cultura bacteriologică, ceea ce furnizează informație suplimentară referitor la etiologia procesului inflamator.

Pneumotoaxul reprezintă prezența aerului în cavitatea pleurală pătruns prin defectul peretelui cutiei toracice sau prin bronhul lezat ce comunică cu cavitatea pleurală. Comunicarea spațiului pleural cu atmosfera anihilează gradientul de presiune dintre alveole și atmosferă și reduce sau face imposibil inspirul (în pneumotoraxul bilateral).

Prezența lichidului (transsudat, exsudat, sânge) sau a aerului în cavitatea pleurală reduce excursia plămânilor și micșorează indicii statici și dinamici ai respirației externe (volumul respirator, rezerva inspiratorie, minut-volumul respirației) și conduce în final la insuficiență respiratorie.

Concluzie. În afecțiunile primare ale aparatului neuro-muscular, a cutiei toracice și pleurei are loc diminuarea eficacității efortului respirator, reducerea complianței și elasticității structurilor sistemului respirator și în final reducerea ventilației pulmonare. În aceste cazuri inițial este păstrată funcția centrului respirator (ulterior odată cu instalarea dishomeostaziei gazoase și acido-bazice a sângelui consecutiv se dereglează și funcția centrului respirator, care aprofundează fenomenele disventilatorii), conductibilitatea căilor respiratorii, funcția de difuzie alveolo-capilară și perfuzia pulmonară. Ulterior însă sunt afectate și aceste funcții (vasospasmul în alveolele slab ventilate conduc la hipoperfuzie alveolară, modificarea structurii pereților alveolari dereglează difuzia, asocierea proceselor inflamatorii la afecțiunile restrictive obstruează căile aeroductorii). În așa mod în final se instalează stări complexe cu dereglări mixte restrictive, obstructive, difuzionale și perfuzionale.

34.1.1.4. Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricția pulmonară intraparenchimală.

Spațiul terminal al ventilației pulmonare sunt alveolele - unitatea difuzională a aparatului respirator. Numărul total de alveole crește de la circa 10 mln la nașterea copilului până la circa 300 mln la adulți. Paralel cu vârsta are loc și mărirea în volum a alveolelor existente. Asociația alveolelor pulmonare cu diametrul mediu egal cu 0,25 mm și a capilarelor circulației mici formează o suprafață totală de contact de circa 80 metri pătrați.

Alveolele, la fel ca și toate structurile cutiei toracice, posedă două calități esențiale – complianța și elasticitatea.

Complianța (distensibilitatea) este capacitatea de a se extinde sub acțiunea forței aplicate, ceea ce permite lărgirea volumului și umplerea cu aer atmosferic a plămânilor în inspirație. Diminuarea complianței reduce extensibilitatea și respectiv excursiile plămânilor – survine restricția pulmonară, care conduce la dereglări restrictive ale ventilației.

A doua proprietate esențială a alveolelor este elasticitatea - capacitatea de a reveni la forma inițială după ce au fost supuse deformației în timpul expansiei pulmonare și umplerii cu aer. Elasticitatea alveolelor este constituită din elasticitatea propriu zisă a alveolelor și din tensiunea superficială a lichidului ce le acopere. Datorită prezenței în lichidul de pe pereții alveolari a surfactantului (substanța de natură fosfolipidică ce micșorează tensiunea superficială) elasticitatea alveolelor este valoare variabilă. Astfel, la extinderea alveolelor suprafața lor se mărește, iar concentrația surfactantului se micșorează (cantitatea constantă de surfactant este repartizată pe o suprafață alveolară mai mare). Aceasta mărește tensiunea superficială și forța de elasticitate, ceea ce împiedică extinderea excesivă a alveolelor și le atribuie forță de recul elastic. La expirație procesele decurg în sens opus: eliberarea alveolelor de aer duce la micșorarea volumului și a suprafeței acestora, iar concentrația surfactantului se mărește (cantitatea totală de surfactant este repartizată pe suprafața alveolară micșorată). Paralel se micșorează tensiunea superficială și forța elastică a alveolelor, ceea ce împiedică colabarea și adeziunea acestora. Grație acestui mecanism chiar și la expirația maximală pereții alveolelor nu se lipesc unul de altul, iar în alveole se păstrează o cantitate de aer numit rezidual.

Restricția pulmonară intraparenchimală este reducerea complianței totale a aparatului respirator pe seama reducerii complianței și elasticității plămânilor. Se întâlnește în afecțiunile difuze pulmonare și este rezultatul creșterii excesive

a forței elastice a plămânilor neechilibrate de forța centrifugă a cutiei toracice, ceea ce conduce la reducerea tuturor volumelor pulmonare. Or restricția pulmonară a ventilației rezultă din micșorarea reversibilă sau durabilă a elasticității și complianței parenchimului pulmonar.

Cauzele proceselor restrictive pulmonare sunt: bolile sistemice (colagenozele - sclerodermia, polimiozita, dermatomiozie, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă), medicamente (nitrofurane, aurul, ciclofosfamida, metotrexatul), radioterapia, bolile primare pulmonare (sarcoidoza, vasculita pulmonară, proteinoza alveolară, pneumonia eozinofilică, bronhiolita obliterantă, organizarea pneumoniei), afecțiunile cu prafuri anorganice (silicoza, asbestoza, pneumoconioza, berilioza), fibroza pulmonară provocată de metale grele, prafuri organice, fibroza pulmonară idiopatică, pneumonia interstițială acută, pneumonia interstițială limfocitară, pneumonitele.

Consecință a proceselor restrictive este reducerea volumului respirator proporțional cu reducerea volumului plămânilor, dizechilibrul ventilație-perfuzie, șuntul intrapulmonar, dereglarea difuziei oxigenului, hipoxemia moderată în repaus și hipoxemie severă la efort fizic. Ca răspuns la hipoxemie survine hiperventilația pulmonară, care urmărește menținerea minut volumului respirației în condițiile umplerii reduse a plămânilor prin accelerarea frecvenței.

Consecințele mai tardive sunt inflamația și fibrozarea parenchimului, reducerea vasculaturii cu mărirea rezistenței periferice în circulația mică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar. Restricția plămânilor de orice genă conduce la *insuficiență respiratorie restrictivă*. Procesele restrictive se prezintă în mod comun prin reducerea indicelui numit capacitatea (volumul) reziduală funcțională (*FRC, engl., functional residual capacity*) - volumul de aer în plămâni în pauza respiratorie, atunci când mușchii respiratori sunt complectamente relaxați iar torentul de aer este oprit. Valoarea FRC este determinată de echilibrul dintre forța elastică centripetă a plămânilor și forța elastică centrifugă a cutiei toracice. Afecțiunile restrictive ale plămânilor se caracterizează prin reducerea FRC și a altor volume pulmonare ulterior afecțiunilor plămânilor, pleurei sau a structurilor cutiei toracice.

Restricția pulmonară conduce la micșorarea umplerii plămânilor cu aer și concomitent la reducerea suprafeței alveolare ventilate și perfuzate disponibile pentru schimbul de gaze. Dereglările restrictive se identifică cu reducerea volumului total, a capacității vitale, a volumului respirator și volumului rezidual funcțional al plămânilor cu păstrarea rezistenței normale a căilor aeroconductive. În final se micșorează capacitatea totală de difuzie a plămânilor și se mărește rezistența vasculară, respirația devine frecventă și superficială. În cazul, în care dereglările restrictive sunt cauzate de alterarea parenchimului pulmonar paralel este dereglat și procesul transferului transeptal al gazelor, ceea ce clinic se manifestă prin desaturația sângelui cu oxigen, în special la efort fizic.

Pneumoscleroza este procesul patologic tipic caracterizat prin creșterea abundentă de țesut conjunctiv în interstițiul pulmonar – septurile interalveolare și structurile adiacente, inclusiv și vasele sanguine.)V. cap.14 din “Fiziopatologia medicală”, vol.1).

Cauzele pneumosclerozei sunt procesele inflamatorii în parenchiumul pulmonar (pneumoniile), dereglări hemo- și limfocirculatorii (hiperemie venoasă de lungă durată, staza sanguină sau limfostaza), infarctul plămânilor, imbițiția cu xenobionți – antracoza, silicoza, asbestoza, distresul respirator acut, inflamațiile alergice și a.

În patogenia pneumosclerozei (fibrozei) participă mai mulți factori, dintre care cel mai frecvent este inflamația parenchimului pulmonar (pneumonite, alveolite). Celulele participante la inflamație (limfocitele, macrofagii, neutrofilele) secretă citokine care activează prliferarea fibroblaștilor cu hiperproducția de fibre colagenice.

Pneumoscleroza alterează toate funcțiile aparatului respirator – ventilația, difuzia, perfuzia. Astfel, creșterea abundentă a țesutului conjunctiv reduce atât complianța, cât și elasticitatea parenchimului pulmonar cu micșorarea volumului respirator, hipoventilație, creșterea volumului rezidual. Concomitent scade și capacitatea de difuzie a barierei alveolo-capilare fibrozate, se reduce suprafața totală de difuzie. Ulterior, o dată cu antrenarea în proces și a bronhiilor, are loc obstrucția acestora și dereglări ventilatorii obstructive. Fibrozarea vaselor sanguine conduce la reducerea secțiunii transversale totale a

vasculaturii circuitului mic cu instalarea hipertensiunii pulmonare, iar ulterior și a cordului pulmonar.

Emfizemul pulmonar. Emfizemul pulmonar este o dilatare excesivă permanentă a spațiilor aeriene pulmonare distal de bronhiolele terminale. În emfizemul pulmonar are loc distrucția carcasului fibrilar a pereților alveolari cu destinderea excesivă a acestora, distrucția și micșorarea numărului total de alveole, reducerea suprafeței totale de difuzie, distensia capilarelor circulației mici.

În prezent în patogenia emfizemului pulmonar este recunoscută ipoteza dizechilibrului proteinaze / antiproteinaze. Cauza primară a dizechilibrului potențialului protazic și antiproteazic în plămâni este deficiența ereditară sau achiziționată a antienzimelor proteazice sau creșterea activității proteazice în alveole. În contextul acestei ipoteze distrucția parenchimului pulmonar este rezultanta efectului reducerii protecției antiproteinazice a plămânilor, a excesului de proteinaze eliberate în plămâni, sau a combinației ambilor factori. Astfel emfizemul se prezintă ca rezultanta dizechilibrului dintre proteinaze și antiproteinaze în favoarea proteinazelor.

În mod normal în sânge circulă o anumită cantitate de enzime, inclusiv și proteinaze, provenite din glandele digestive exocrine (predominant din pancreas). Aceste enzime circulante difuzionează din sânge și se acumulează în parenchimul pulmonar. O altă sursă de enzime pentru parenchimul pulmonar servesc celulele fagocitare (în special leucocitele polimorfonucleare), numărul cărora crește considerabil în procesele inflamatoare în plămâni. Astfel în parenchimul pulmonar se crează un potențial proteazic reprezentat de proteazele provenite din circulația sistemică și collagenaza, elastaza și alte proteinaze provenite din neutrofile și fagocitele mononucleare, care distrug matricea extracelulară a plămânilor (fibrele elastice și colagenice, substanța fundamentală), micșorează elasticitatea alveolelor și provoacă emfizemul.

Potențialul proteazic din parenchimul pulmonar este direct proporțional cu intensitatea procesului inflamator și este amplificat de agenții proinflamatori (de exemplu, fumul de țigară).

Acțiunea nocivă a enzimelor proteolitice din plămâni este contracarată de sistemul antiproteazic, reprezentat prin diferite antienzime, care inhibă activitatea proteolitică și astfel menține integritatea parenchimului alveolar.

Funcția principală constă în inactivarea proteazelor originare din neutrofile (tripsina, elastaza, proteinaza 3, catepsina G) și eliberate în interstițiul pulmonar în procesele inflamatorii. Elastaza neutrofilelor reprezintă proteaza principală responsabilă de distrucția alveolară.

Activitatea antiproteazică totală a alveolelor este reprezentată aproape în exclusivitate (cca 95%) de alfa1-antitripsină (AAT). AAT este sintetizată predominant în hepatocite; după eliberarea din ficat ea circulă neasociată în sânge până la difuzia în lichidul interstițial și alveolar. Deficiența de AAT poate fi ereditară și achiziționată.

Deficiența ereditară a alfa1-antitripsinei este una din cele mai răspândite afecțiuni moștenite la reprezentanții rasei albe, care se întâlnește la 1 persoană din 3-5 mii de indivizi. (De menționat, că printre defectele genetice letale deficitul AAT este primul, al doilea și al treilea fiind respectiv fibroza cistică și boala Down.). Defectul genetic conduce la incapacitatea ficatului de a sintetiza AAT, nivelul seric scăzut de AAT iar consecutiv și conținutul scăzut al acesteia în alveole. S-a constatat, că nivelul seric al AAT mai jos de 20-53 mmol/L predispune la elastoliză cu emfizem panacinar timpuriu, iar riscul determinant al emfizemului apare la nivelul AAT în ser mai jos de 1 mmol/L.

Cauza majoră a deficienței achiziționate de AAT este fumatul. Acțiunea nocivă a fumului de țigară constă în declanșarea proceselor inflamatorii în parenchimul pulmonar cu emigrarea leucocitelor secretoare de enzime proteolitice, în inhibiția directă a AAT, alterarea cililor epitelului bronhial, hiperplazia și hipersecreția glandelor bronhiale. Fumul de țigară este singurul factor exogen cu risc stabilit pentru emfizemul pulmonar. La fumători riscul dezvoltării emfizemului este de 2,8 ori mai mare decât la non-fumători. Creșterea mortalității din cauza emfizemului a fost stabilită cu certitudine la fumătorii cu stagiul mai mare de 20 ani.

Din alte cauze exogene a emfizemului pulmonar fac parte: infuzii intravenoase de medicamente ce conțin fibre de bumbac, celuloză, talc (de ex., metadon, metilfenidat), cocaina, heroina, imunodeficiențele de diferită origine, infecțiile cronice, SIDA, vasculitele, bolile țesutului conjunctiv.

În lipsa AAT în alveole se crează un dizechilibru dintre proteaze și antiproteaze cu dezintegrarea pereților alveolari, ceea ce diminuează suportul mecanic și capacitatea elastică a alveolelor. Diminuarea reculului elastic face

imposibilă revenirea alveolelor în expir la volumul inițial – are loc hiperinflația alveolelor, mărirea volumului rezidual pe seama aerului care nu poate fi expulzat din alveole nici chiar la expirația maximală forțată. Respectiv, proporțional cu creșterea volumului rezidual, se micșorează volumul respirator și capacitatea vitală – astfel se instalează emfizemul pulmonar.

Emfizemul pulmonar se divide în centracinar, panacinar și paraseptal.

Emfizemul pulmonar centracinar începe în bronșiiolele respiratorii și se răspândește distal. Numit de asemenea și emfizem pulmonar centrilobular acesta este în relație cu fumatul și se dezvoltă predominant în regiunile superioare ale plămânilor.

Emfizemul pulmonar panacinar distruge uniform alveolele în întregime și este localizat predominant în regiunile inferioare ale plămânilor. Se observă la pacienții homozigoți cu deficiență de alfa-1- antitripsină.

În emfizemul pulmonar paraseptal (acinar distal) sunt alterate predominant căile aeroconductive distale, ducturile și sacii alveolari. Procesul este localizat în jurul septurilor plămânilor sau pleurei. Deși debitul aerian este păstrat bulele emfizematice apicale pot conduce la pneumotorax spontan.

Emfizemul pulmonar este asociat de regulă cu bronșita cronică, din care cauză modificările patologice apar nu numai în parenchimul pulmonilor, ci și în bronhiile mari și medii. Bronșita cronică se caracterizează prin mărirea în volum și hipersecreția glandelor mucozale, prin focare de metaplazie scuamoasă a mucoasei bronhiilor, prin inflamație și îngroșarea pereților, abnormalități ciliare (hipo- sau achinezia cililor), hiperplazia musculaturii netede bronhiale. Bronșiiolele respiratorii, afectate la rând cu bronhiile mai mari, demonstrează inflamație mononucleară, ocluzia lumenului cu dopuri de mucus, metaplazie celulară, hiperplazia musculaturii netede, fibroză și deformații. Astfel, emfizemul pulmonar și inflamația căilor mici se întâlnesc în asociație permanentă. Aceasta, la rând cu pierderea suportului alveolar, provoacă limitarea torentului de aer.

Emfizemul pulmonar se caracterizează prin mărirea volumului rezidual al plămânilor, micșorarea rezervelor respiratorii pe seama reducerii primordiale a rezervei expiratorii, expirație forțată (dispnee expiratorie). În emfizem mai intervine și mecanismul obturativ «de supapă» - la inspirație dopul de mucus prezent în bronhiiole este aspirat în alveole, iar în expirație este reîntors în

bronhiiole, împiedicând expirul. În cazurile cronice durabile emfizemul pulmonar devine ireversibil, ceea ce antrenează modificări morfologice în plămâni, până chiar și pneumoscleroza.

În emfizem moderat sau sever limitarea ventilației este în relație mai mult cu pierderea elasticității decât cu inflamația. Din contra, în emfizem mai avansat limitarea ventilației este mai mult în relație cu abnormalitățile bronhiolare.

În emfizemul pulmonar concomitent cu distrucția alveolelor se dezvoltă și modificările vasculare. Astfel în intima arterelor și arteriolelor apar fibre musculare longitudinale anormale cu îngroșarea stratului muscular și fibroza intimei. Lărgirea venelor bronhiale poate cauza șuntarea venelor circulației mari cu atriul stâng.

Corecția patogenetică a dizechilibrului proteaze / antiproteaze constă în atenuarea acțiunilor proinflamatoare generatoare de proteaze în alveole (dezicerea de fumat - nu există un remediu mai eficient pentru supraviețuirea acestor pacienți!), tratamentul astmului, prevenirea și combaterea infecțiilor respiratorii, sporirea producției sau substituția AAT în ser. În prezent pentru tratamentul deficitului de AAT este propusă terapia substitutivă cu enzime, de exemplu infuzii intravenoase săptămânale de Prolastină, care conține proteine plasmatică umane, inclusiv și fracția antiproteazelor.

Atelectazia. Atelectazie (gr., *ateles* și *ektasis* – desfacere incompletă) - diminuarea volumului, colabarea și sistarea ventilației a unei părți sau a întregului plămân. În funcție de etiologie atelectazia se împarte în obstructivă și nonobstructivă.

Atelactazia *obstructivă* rezultă din obstrucția bronhiilor lobari sau segmentari (respectiv atelectazie lobară sau segmenară). Ulterior obstrucția bronhiilor sistează ventilația porțiunii respective a plămânului, gazele din alveole sunt absorbite în sânge, alveolele se colabează. La început perfuzia acestor regiuni colabate continuă, însă din lipsa ventilației totuși survine hipoxemia regională cu vasoconstricția reflexă a vaselor regiunilor neventilate, care diminuează la minim perfuzia regiunii colabate.

Atelectazia *nonobstructivă* poate fi cauzată de mai mulți factori: a) pierderea contactului dintre pleura viscerală și parietală, prezența în cavitatea pleurală a aerului, exsudatului, transsudatului, sângelui (atelectazia pasivă); b) mărirea presiunii intrapleurale, compresia plămânului (atelectazia compresivă);

c) lipsa surfactantului, distresul respirator acut, pneumonita radiațională, traumele plămânilor, pneumoscleroza și afecțiunile infiltrative ale plămânilor, care măresc tensiunea superficială a alveolelor, reduc complianța și provoacă colabarea acestora (atelectazia adezivă).

Din cauza deconectării din ventilație a unor regiuni pulmonare se micșorează volumul respirator și concomitent crește volumul spațiului mort funcțional – astfel se instalează hipoventilația cu toate consecințele – hipoxemie, hipercapnie. În regiunile neventilate vasele sanguine se contractă (vasoconstricția reflexă), ceea ce rezultă dereglarea echilibrului ventilație-perfuzie și hipoxemie suplimentară. În plus vasoconstricția în circulația mică conduce la hipertensiune pulmonară și ulterior la cordul pulmonar.

Reducerea parenchimului pulmonar are loc în pneumectomii, procese distructive în plămâni și de asemenea conduce la dereglări restrictive ale ventilației pulmonare.

Edemul pulmonar. Edemul pulmonar reprezintă acumularea excesivă a lichidului de origine vasogenă în interstițiul pulmonar sau în cavitatea alveolară.

Fiziologic există un echilibru dinamic dintre procesul de extravazare a lichidelor și drenajul limfei. Edemul reprezintă dizechilibrul acestor procese cu predominarea relativă a extravazării fie prin mărirea primară a acesteia fie prin reducerea drenajului limfatic. Inițial surplusul de lichid se acumulează în septurile interalveolare (*edem pulmonar interstițial*) iar ulterior și în alveole (*edem pulmonar alveolar*). Ambele procese dereglează și reduc volumul alveolar și capacitatea totală de difuzie pulmonară.

Cauzele edemului pulmonar sunt diferiți factori nocivi: a) factorii ce provoacă mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în capilarele circulației mici (factorul congestiv, edem pulmonar *cardiogen*); b) factorii ce măresc permeabilitatea peretelui vascular (factorul membranogen, edem pulmonar *toxic*) - inhalarea oxizilor de azot, fosgenului, în hiperoxie, aspirația apei sau a sucului gastric, endotoxinele, razele ionizante. În aceste cazuri edemul pulmonar interstițial survine la presiune normală intracapilară; c) creșterea presiunii onco-osmotice în lichidul interstițial sau scăderea presiunii oncotice în plasma sanguină (factorul *osmotic*); d) blocul drenajului limfatic (factorul *limfogen*). (V. cap. 18 din “Fiziopatologia medicală”, vol.1). În toate variantele patogenia edemului pulmonar depinde de factorul cauzal.

Ca răspuns la dezvoltarea edemului se includ diferite mecanisme antiedem. Astfel permeabilitatea mai mică a epitelului alveolar comparativ cu permeabilitatea endoteliului vascular reține lichidul edemațios în spațiile interalveolare și împiedică ieșirea acestuia în alveole. Formarea edemului interstițial reprezintă un factor ce frânează evoluția acestuia în edem alveolar și prin mărirea presiunii hidrostatice a lichidului interstițial, ceea ce sporește rezorbția (intravazarea) lichidului edemațios, iar diluția proteinelor cu micșorarea presiunii oncotice în spațiul interstițial conduce la osmoza lichidului în direcția patului vascular. Un mecanism compensator esențial în edemul pulmonar este intensificarea drenajului limfatic și înlăturarea surplusului de lichid din spațiile intercelulare.

Edemul pulmonar influențează ventilația pulmonară prin reducerea spațiului alveolar, iar diluarea surfactantului reduce elasticitatea parenchimului alveolar. Totodată prezența lichidului edemațios în alveole împiedică difuzia alveolo-capilară a gazelor, îndeosebi a oxigenului.

Congestia pulmonară. Congestia pulmonară (hiperemia arterială și venoasă) are în calitate de verigă patogenetică principală mărirea presiunii sângelui în venele și capilarele pulmonare cu dereglări circulatorii în circulația mică și în vasele bronhiale din circulația mare.

Creșterea presiunii sângelui în bazinul arterei pulmonare, în capilarele și venele pulmonare intensifică filtrația lichidului vascular în interstițiu și alveole (transsudație, edem interstițial și alveolar). Edemul la rândul-i micșorează complianța alveolelor, mărește rezistența difuziei gazelor, mărește spațiul mort alveolar (alveole, în care nu se efectuează difuzia), mărește adausul venos cu hipoxemie și hipercapnie arterială. În cazurile cronice are loc degenerescența vaselor sanguine și a alveolelor - pneumoscleroza, concreșterea vaselor cu țesut conjunctiv, micșorarea capacității circulației mici, hipertensiune în circulația mică, hiperfuncția, hipertrofia și incompetența ventriculului drept.

Congestia în venele bronhiale duce la tumefierea mucoasei bronhiilor, îngustarea lumenului și mărirea rezistenței aerodinamice.

Un caz aparte de congestie pulmonară și edem pulmonar este insuficiența acută a ventriculului drept - astmul cardiac.

Congestia pulmonară se traduce prin dispnee, hiperventilație, dereglări respiratorii restrictive și obstructive, dereglarea difuziei gazelor.

Distresul respirator acut la adulți. Distresul respirator acut (“pulmon de șoc”, boala peliculelor hialinice) reprezintă un sindrom care include inflamația și infiltrația parenchimului pulmonar, mărirea permeabilității barierei alveolo-capilare, edem pulmonar alveolar, formarea de pelicule proteice ce acoperă suprafața alveolară. Letalitatea de pe urma sindromului este de cca 50%. Cauze a distresului respirator acut sunt sindromul coagulării diseminate intravasculare, combustiile, traumatismele masive, șocul hemoragic, cardiogen, anafilactic, traumatic, aspirația lichidelor (de ex., la inec), pneumoniile totale, transfuzii masive, microemboliile masive, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, inactivarea surfactantului alveolar. Rezultatul acțiunii acestor cauze este creșterea considerabilă a permeabilității membranelor biologice, inclusiv a barierei alveolo-capilare, transvazarea abundentă și inundarea alveolelor cu lichid intravascular bogat în proteine serice inclusiv și fibrinogen. Coagularea ulterioară a proteinelor extravazate formează pelicule hialinice, care acoperă alveolele și genează difuzia gazelor cu instalarea hipoxemiei grave ce nu cedează nici chiar la inhalarea oxigenului pur. Indurația pereților alveolari reduce complianța plămânului, iar inactivarea surfactantului conduce la colabarea lui și formarea de microatelectaze numeroase.

Distresul respirator acut la copiii nou-născuți. Distresul respirator acut la nou-născuți are la bază doi factori patogenetici majori: ischemia parenchimului pulmonar și insuficiența producției surfactantului alveolar.

Ischemia parenchimului alveolar cu hipoxie conduce la creșterea permeabilității membranelor biologice și transvazarea abundentă a lichidului intravascular în spațiile interstițiale și alveole. Proteinele ce se conțin în transvazat, inclusiv și fibrinogenul, formează pelicule “hialinice” ce acoperă suprafața alveolară.

Surfactantul alveolar începe să se sintetizeze începând cu săptămâna a 20 antenatală, însă mai activ – după săptămâna a 35-36. Aceasta explică incidența mare a distresului respirator acut la prematuri. Până la naștere volumul plămânilor copilului constituie cca 40 ml, iar la demararea respirației externe – cca 200 ml. Primul inspir necesită învingerea forțelor de coeziune a alveolelor alippte și forțelor centripete ale tensiunii superficiale a lichidului intraalveolar. Primul inspir se efectuează fără de concursul surfactantului și necesită o presiune transpulmonală de cca 40 mm Hg. După dezlipirea alveolelor produsă

de primul inspir intervine acțiunea surfactantului alveolar care micșorează tensiunea superficială a alveolelor, micșorează efortul respirator necesar pentru destinderea alveolelor și astfel facilitează mișcările respiratorii ulterioare. În insuficiența surfactantului tensiunea superficială a alveolelor este mare, rezistența alveolelor la extindere este lafel mare, ceea ce necesită un efortul respirator considerabil. La acești copii după primul inspir amplitudinea respirației discrește progresiv în pofida contracțiilor viguroase ale musculaturii respiratorii. Se pare că mușchii nu sunt în stare să desfacă plămânii rigizi. În funcție de gravitate procesul durează 4-5 zile, iar letalitatea maximă se observă pe parcursul a primelor 2 zile.

Fopmarea de pelicule hialinice pe suprafața alveolelor dereglează difuzia alveolo-capilară provocând hipoxemie.

Concluzie. Consecința a afecțiunilor primare ale parenchimului pulmonar este restricția pulmonară intraparenchimală - reducerea volumului respirator proporțional cu reducerea volumului plămânilor, dizechilibrul ventilație-perfuzie, șuntul intrapulmonar, dereglarea difuziei oxigenului, hipoxemia moderată în repaus și hipoxemie severă la efort fizic, insuficiență respiratorie restrictivă. Ca răspuns la hipoxemie survine hiperventilația pulmonară, care urmărește menținerea minut volumului respirației în condițiile umplerii reduse a plămânilor prin accelerarea frecvenței.

Consecințele mai tardive sunt inflamația și fibrozarea parenchimului, reducerea vasculaturii cu mărirea rezistenței periferice în circulația mică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar.

Restricția plămânilor de orice geneză conduce la *insuficiență respiratorie restrictivă*. Procesele restrictive se prezintă în mod comun prin reducerea indicelui numit capacitatea reziduală funcțională (*FRC, engl., functional residual capacity*) - volumul de aer în plămâni în pauza respiratorie, atunci când mușchii respiratori sunt complectamente relaxați iar torentul de aer este oprit. Valoarea FRC este determinată de echilibrul dintre forța elastică centripetă a plămânilor și forța elastică centrifugă a cutiei toracice. Afecțiunile restrictive ale plămânilor se caracterizează prin reducerea FRC și a altor volume pulmonare: volumului total, capacității vitale, volumului respirator și volumului rezidual funcțional al plămânilor cu păstrarea rezistenței normale a căilor

aeroconductive. În final se micșorează și capacitatea totală de difuzie a plămânilor, se mărește rezistența vasculară. Clinic insuficiența restrictivă se manifestă prin desaturația sângelui cu oxigen, în special la efort fizic, cu toate consecințele.

34.1.1.5. *Obstrucția căilor aeroconductive superioare.*

Căile aeroconductive servesc pentru pasajul aerului atmosferic până la alveole și constituie sistemul aeroconductor (doar în bronhiiolele respiratorii are loc parțial schimbul de gaze). Căile aeroconductive constau din trahee, bronhiile principale, lobari, segmentari, bronhiiole terminale și parțial din bronhiiolele respiratorii. Ultimile se ramifică în 2-11 ducturi alveolare, care formează sacii alveolari, constituiți din alveole - unitățile funcționale ale schimbului de gaze.

Căile aeroconductive sunt protejate de colabare de carcasul cartilajinos prezent în bronhiile cu calibrul de până la circa 1 mm. Toate structurile sistemului aeroconductor până la ducturile alveolare contin mușchi netezi și doar alveolele nu posedă contractibilitate. Bronhiiolele terminale și cele respiratorii sunt dotate cu mușchi netezi, însă sunt lipsite de suportul mecanic cartilajinos, ceea ce face posibilă spasmarea lor completă, așa cum se întâmplă în astmul bronșic.

Căile aeroconductive posedă rezistență mecanică aerodinamică. Luând în considerație faptul, că mișcarea aerului prin căile aeroconductive poartă un caracter predominant laminar (doar în locurile ramificațiilor, a îngustărilor sau lărgirilor mișcarea devine turbulentă) ea poate fi descrisă prin ecuația Hagen - Poiseuille :

$$R = \frac{\Delta P}{Q}$$

unde ΔP este diferența dintre presiunea atmosferică și cea intraalveolară, Q - viteza volumetrică a aerului inspirat, R - rezistența aerodinamică. Rezistența aerodinamică mai depinde încă și de densitatea aerului inspirat: de exemplu, aerul comprimat are o densitate mai mare și din această cauză opune o rezistență mai mare decât cea a aerului la presiunea atmosferică normală. Or rezistență aerodinamică a căilor respiratorii este un indice variabil, care depinde de diametrul căilor respiratorii (crește la îngustarea bronhiilor), de densitatea aerului (crește paralel cu presiunea), de caracterul

mișcării aerului (crește la trecerea de la mișcarea laminară la cea turbulentă), de viteza volumetrică a aerului (crește proportional cu mărirea vitezei). Toate acestea determină faptul, că la respirația liniștită rezistența aerodinamică a căilor respiratorii este mai mică decât forța elastică a plămânilor, din care cauză expirația se efectuează în mod pasiv. La respirația energetică și accelerată rezistența aerodinamică depășește forța elastică a plămânilor, ceea ce necesită energie suplimentară pentru efectuarea expirației forțate. Rezistența aerodinamică la rând cu rezistența elastică a alveolelor și rezistența neelastică a țesuturilor toracelui determină efortul respirator - lucrul mecanic efectuat de musculatura respiratorie.

Forma maloră a dereglărilor funcției căilor respiratorii este obstrucția.

Obstrucție se numește mărirea rezistenței căilor aeroconductive, care împiedică sau face imposibilă ventilația pulmonară – survine insuficiența respiratorie obstructivă. Obstrucția căilor respiratorii se clasifică în funcție de localizarea anatomică și gradul îngustării (stenozei) și în funcție de biomecanica respiratorie:

1) obstrucția ce dereglează concomitent inspirația și expirația:

a) strictura sau compresia căilor respiratorii suoperoare extra- și intratoracice;

b) spasmul cu obstrucția căilor respiratorii mici (bronșita obstructivă cronică, astmul bronșic);

obstrucție labilă care depinde de faza și particularitățile respirației (inspirația sau expirația energetică):

obstrucție predominant inspiratorie (paralizia coardelor vocale, traheomalaceea în partea extratoracică);

obstrucție predominant expiratorie (colapsul traheei în traheomalaceea intratoracică,

colapsul bronhial sau bronhiolar în emfizemul pulmonar).

În obstrucția căilor aeroconductive are loc creșterea rezistenței torentului de aer ceea ce necesită un efort respirator mărit. Astfel, la micșorarea razei bronhiei de 2 ori rezistența crește de 16 ori. Din această cauză chiar și o reducere neesențială a lumenului căilor aeroconductive antrenează o creștere substanțială a rezistenței. În acest context un pericol deosebit prezintă căile

aeroconductoare proximal de bifurcația traheei, pe seama cărora revine cca 80% din rezistența totală a arborelui bronhial.

Obstrucția laringelui sau traheei (corpi străini, tumori, edem) antrenează dereglări letale de ventilație – asfixia. *Asfixia* reprezintă insuficiența respiratorie acută caracterizată prin dereglarea aportului de oxigen (hipoxemie) și a eliminării dioxidului de carbon (hipercapnie). În evoluția asfixiei se evidențiază câteva perioade. Prima perioadă se manifestă prin respirație accelerată și profundă cu prevalarea inspirului – dispnee inspiratorie. Perioada a doua se caracterizează prin micșorarea progresivă a a frecvenței respirației cu păstrarea amplitudinii maxime și prevalarea expirului – dispnee expiratorie. În perioada a treia la rând cu scăderea frecvenței diminuează și amplitudinea respirației; această perioadă conduce consecvent la stopul respirator (pauza terminală), urmat de restabilirea de scurtă durată a respirației (respirație agonală, terminală, gasping) după care se finalizează cu sistarea definitivă a respirației – moartea clinică.

În *obstrucția bronhiilor mari* (de ex., la creșterea endobronhială a tumorii) ventilația regiunii respective a plămânului (lob, segment) este întreruptă, aerul sechestrat se rezorbe și plămânul colabează - survine atelectazia obstructivă.

34.1.1.5. Obstrucția căilor aeroconductoare inferioare.

Obstrucția bronhiolilor este veriga patogenetică principală a astmului bronșic și bronșitei cronice obstructive. Se caracterizează prin îngustarea căilor respiratorii mici (bronhii subsegmentari și bronhiolile terminale) provocată de spasmul acestora, de acumularea mucusului și de tumefierea mucoaselor. În plus expirația este însoțită de o obstrucție suplimentară, patogenia căreia constă în faptul, că căile aeroconductoare mici sunt lipsite de suportul cartilajinos, din care cauză presiunea excesivă, care se crează în plămâni în timpul expirației le comprimează până la gradul de colaps total. Același rol îl joacă și picătura de mucus situată în orificiul bronhiolei, care se comportă ca o supapă - în timpul inspirației este deplasată în direcția alveolelor ceea ce nu genează inspirul, iar în timpul expirației este retrasă în bronhiolă, pe care o obstruează împiedicând expirul. Orice dereglare cronică a expirației duce la hiperinflația plămânilor și mărirea volumului de aer rezidual - emfizem pulmonar.

Rezumativ insuficiența obstructivă a respirației se caracterizează prin mărirea rezistenței căilor aeroconductoare la inspirație sau expirație, dispnee inspiratorie sau expiratorie, micșorarea rezervelor respiratorii, mărirea capacității reziduale funcționale, hiperventilație alveolară, compresia regiunilor pulmonare hipoventilate, vasoconstricție și creșterea rezistenței vasculare în regiunile neventilate.

Astmul bronșic sau hiperreactivitatea căilor aeroconductoare reprezintă un proces inflamator cronic a căilor aeroconductoare cu rolul patogenetic predominant al celulelor - mastocite, eozinofile, T-limfocite, macrofagi, neutrofile și celule epiteliale. La persoanele susceptibile inflamația cauzează episoade recurente de dispnee, respirație genată, tuse, în special noaptea sau dimineața.

Patogenia astmului este complexă și include 3 componente: inflamația căilor aeroconductoare, obstrucția intermitentă și hipersensibilitatea bronhială.

Inflamația căilor aeroconductoare în astmul bronșic poate fi acută, subacută sau cronică, iar prezența edemului sau mucusului contribuie la obstrucție și hiperreactivitatea bronhiilor. Principalele celule identificate în inflamația căilor aeroconductoare care elimină mediatori inflamatori și alergici sunt mastocitele și eozinofilele (secretă histamina, factori chimiotactici, leucotriene, prostaglandine, proteine cationice), macrofagii, T-limfocitele activate, care mențin procesul inflamator prin eliminarea de citokine, fibroblaștii, epitelocitele, celulele endoteliale, care contribuie la cronicizarea procesului. Așa factori ca moleculele adeziunii (selectinele, integrinele) au rol în direcționarea procesului inflamator în căile aeroconductoare. În sumă are loc infiltrația peretelui bronhiolilor cu celule mononucleare și eozinofile, hipertonusul musculaturii netede bronhiale, hipersecreția de mucus, descuamarea epitelului, hiperplazia mușchilor netezi și remodelarea căilor aeroconductoare.

Obstrucția căilor aeroconductoare în astmul bronșic este cauzată de bronhoconstricție, edem, formarea de dopuri mucoase, remodelarea (deformarea, îngustarea) căilor aeroconductoare. Gradul reversibilității obstrucției este funcție a modificărilor structurale în căile respiratorii provocate de inflamație.

Hiperreactivitatea căilor aeroconductive rezultă răspunsul spasmatic exagerat nespecific al bronhiilor la numeroși stimuli (temperatura și umiditatea aerului inspirat, poluanți atmosferici, efort fizic, psihogenii). De regulă severitatea clinică a astmului corelează cu gradul de hipersensibilitate a bronhiilor.

Există de asemenea și astmul (mai corect bronhospasmul) de efort, patogenia căruia este controversată. Astmul de efort este condiționat de exerciții sau activitate fizică viguroasă. În acest caz efortul fizic servește în calitate de trigger pentru spasmul acut al bronhiilor cu reactivitatea crescută. Se întâlnește la persoanele cu astm dar și la cei cu atopie, rinită alergică, cistită fibrotică și chiar la persoanele sănătoase. Această formă de astm este deseori ignorată de clinicieni. Boala este probabil mediată de pierderea de apă și căldură din căile respirației. Astel, căile respirației superioare suportă temperatura aerului inspirat egală cu 37°C și umiditatea de 100%. În hiperventilația evocată de efort fizic (sau în hiperventilația emotivă) nasul nu este în stare să asigure tranzitul necesar de aer, din care cauză persoanele respiră prin gură, ceea ce nu umezește și nu încălzește destul aerul inspirat și provocă bronhospasmul. Lavațul bronhoalveolar în aceste cazuri nu demonstrează creșterea mediatorilor inflamatori.

Or în afecțiunile obstructive inițial este păstrat întreg potențialul funcțional al sistemului respirator (suscitarea și realizarea efortului respirator, complianța și elasticitatea structurilor) cu excepția capacității aeroconductive a plămânilor – are loc mărirea rezistenței căilor aeroconductive. Ulterior consecutiv instalării dishomeostaziilor gazoase și acido-bazice se dereglează funcția centrului respirator cu escalarea proceselor patologice până la inhibiția centrului și stopul respirator.

O consecință comună pentru obstrucția căilor aeroconductive superioare și inferioare este insuficiența respiratorie obstructivă.

Manifestările și consecințele dereglării ventilației pulmonare.

Dereglarea ventilației pulmonare se manifestă funcțional prin modificări stereotipe, principalele fiind hipoventilația alveolară centrală, hipoventilația secundară, hiperventilația, apneea nocturnă, apneizia, respirația periodică,

dizechilibrul ventilație / perfuzie, hiperventilația spațiului mort, dispneele, alcaloza și acidoza respiratorie, insuficiența respiratorie.

Apneea nocturnă include două noțiuni: apneea obstructivă și apneea centrală. Apneea obstructivă este cauzată de obstrucția la nivelul faringelui (colaps faringeal), iar apneea centrală survine prin slăbirea controlului nervos al respirației. Obstrucția recurentă a căilor respirației superioare în somn reprezintă o interacțiune complexă a mecanismelor anatomice, fiziologice și neuromusculare – faringele mic și compliant, presiunea transmurală de colabare generată de presiunea subatmosferică intralumenală mai mică decât presiunea extralumenală, obezitatea, craniul brahicefalic, polipi, deviații septale, tumori, traume, stenoza. Se caracterizează prin episoade repetitive de apnee (mai mult de 10 sec, însă rareori mai mult de 2 min) în asociație cu desaturația sângelui cu oxigen, hipoxie, trezire din somn, sforăit, hipersomnolență ziua. Patogenia apneei centrale nu este cunoscută. Se știe doar că în apneea obstructivă se fac eforturi ventilatoare, iar în cea centrală efortul ventilator lipsește.

Hipoventilația pulmonară centrală poate avea caracter idiopatic sau este în relație cu afecțiunile centrului respirator și ridicarea pragului de excitație a acestuia. Sindromul hipoventilator secundar se întâlnește la obezi (hipoventilația de zi), iar sindromul hipoventilator primar (sindromul Piquic) se observă la persoanele fără obezitate.

Apneizie se numește respirația cu inspir prelungit, convulsiv și cu întârzierea expirului. Patogenia acestei forme de dereglare a ventilației pulmonare constă în discordanța interrelațiilor antagoniste a centrului inspirator și celui expirator și a activității centrului pneumotactic, iar rezultatul este inhibiția tardivă a inspirului.

Respirația periodică se caracterizează prin întreruperea repetată, periodică de scurtă durată (cca 20 sec) a respirației. În mod normal la concentrația constantă de oxigen în sânge volumul respirator și frecvența respirației în stare de veghe variază în limite mici cu modificări ale presiunii oxigenului în sânge ce nu depășesc 2-3 mm Hg. În somn sau la sedație respirația devine mai atenuată și iregulară - au loc modificări periodice ale amplitudinii și frecvenței respirației determinate de micșorarea sensibilității centrului respirator la stimulii fiziologici, mărirea pragului de excitație a acestuia, ceea ce necesită un grad mai elevat de hipoxemie și hipercapnie și, respectiv, o perioadă mai lungă pentru

atingerea valorilor pragale. Acest fenomen de iregularitate a respirației devine și mai pronunțat în cazul dezechilibrului dintre perfuzie și ventilație (de ex., la pacienții cu emfizem pulmonar sau obstrucția bronhilor), hipoxemie arterială și se manifestă în repaus, dar mai ales în somn sau la sedație. În aceste cazuri survine respirația periodică, caracterizată prin intermitența respirației cu perioade de apnee mai lungi decât intervalul dintre două cicluri respiratorii în repaus.

Respirația periodică *Kussmaul* în forma de respirație adâncă și regulată (ritmică) reprezintă hiperventilația compensatorie în cazul acidozei metabolice - de ex., în coma cetodiabetică, insuficiența renală cu uremie.

Respirația periodică *Cheyne-Stokes* se caracterizează prin grupuri de mișcări respiratorii cu variații regulate ale profunzimii respirației de la minimum la maximum întrerupte de perioade de apnee. Aceasta este o formă de hiperventilație și se observă în cazurile, în care excitabilitatea centrului respirator este micșorată, retroreglarea (feed-back-ul) centrului respirator întârzie și este necesară o cantitate mai mare de impulsuri nervoase de la receptori (și respectiv un grad mai mare de hipoxemie sau hipercapnie) pentru a suscita inspirația, ceea ce explică perioadele de apnee.

Dereglarea raportului ventilație/ perfuzie este o manifestare generală a restricției și obstrucției pulmonare. Schimbul efectiv de gaze dintre sângele circulației mici și aerul alveolar necesită două condiții asociate: ventilația alveolelor și perfuzia capilarelor alveolare. Chiar și în respirația normală nu toate alveolele sunt ventilate în aceeași măsură. La fel și perfuzia sanguină a plămânilor nu este uniformă pentru toate regiunile anatomice ale plămânilor. De ex., la persoanele sănătoase în repaus lobi inferiori ai plămânilor sunt mai bine ventilați decât cei apicali, în schimb lobi apicali sunt mai bine perfuzați. Din această cauză raportul dintre ventilație și perfuzie nu este egal cu 1 pentru toate regiunile plămânilor după cum reiese din calcule teoretice pentru ambii plămâni (minut volumul ventilației alveolare egal cu 5,1 litri/min raportat la debitul sanguin al circulației mici egal cu circa 5 litri/min). În realitate la bărbații adulți raportul total ventilație / perfuzie pentru ambii plămâni este egal în mediu cu 0,85 în repaus. O explicație parțială a coeficientului micșorat este faptul, că în repaus nu toate alveolele pulmonare sunt perfuzate. La efort fizic, în hipoxie

ventilația alveolară crește în proporție mai mare decât perfuzia, ceea ce rezultă mărirea coeficientului; din contra, în hipoventilație coeficientul se micșorează.

În patologia sistemului respirator se instalează diferite variante de dereglări a raportului ventilație/perfuzie. Procesele patologice cu staționarea aerului alveolar (de ex., obstrucția bronhiilor și atelectazia obstructivă) conduc la instalarea în alveolele neventilate a echilibrului difuzional staționar la nivelul valorii compoziției gazoase a sângelui venos (40 mm Hg de oxigen și 46 mm Hg de dioxid de carbon) – or sângele nu se arterializează. În procesele patologice cu staționarea hemocirculației în circulația mică (de ex., embolia unei ramuri a arterei pulmonare) difuzia se echilibrează staționar la nivelul valorilor sângelui arterial (95 mm Hg de oxigen și 40 mm Hg de dioxid de carbon), însă sângele arterializat nu parvine în circulația mare.

Astfel schimbul de gaze nu se petrece în alveolele neventilate, dar perfuzate, în alveolele ventilate, dar neperfuzate și în alveolele neventilate și neperfuzate. Totalitatea alveolelor enumerate constituie *spațiul mort funcțional*, care împreună cu *spațiul mort anatomic* formează spațiul mort total. Efectul final al dereglării raportului ventilație / perfuzie este hipoxemia arterială.

În condiții patologice disbalanța dintre ventilație și perfuzie poate avea două aspecte cu același rezultat final: ventilația săracă (sau zero) în plămâni perfuzați (de ex., în atelectazie) și perfuzie săracă (sau zero) în plămâni ventilați (de ex., în suntul arterio-venos dreapta- stânga).

Modificările ventilației și perfuziei pot apărea și în regiuni discrete ale plămânilor (lobi, segmenti, lobuli ș.a.), formând patru variante principale: a) ventilație normală / perfuzie normală; b) ventilație normală / perfuzie săracă; c) ventilație săracă / perfuzie normală și d) ventilație săracă / perfuzie săracă.

Cea mai frecventă cauză a raportului patologic ventilație / perfuzie este mărirea rezistenței căilor respiratorii cu emfizem delimitat (alveolele hiperumflate nu pot «expira») și micșorarea complianței (extensibilității) alveolelor (de ex., compresia din direcția pleurei, fibroza parenchimului pulmonar) - alveolele colabate nu pot «inspira». Prezența în vecinătate a alveolelor hipo- și hiper ventilate cauzează scăderea concentrației oxigenului în sânge, însă puțin influențează concentrația dioxidului de carbon. Aceasta se explică prin faptul, că hiperventilația declanșată de hipercapnie asigură eliminarea efectivă a dioxidului de carbon, însă nu compensează deficitul de

oxigen. De menționat, că hipoventilația alveolelor induce prin intermediul reflexului alveolo-capilar spasmul vaselor alveolare și micșorarea perfuziei în aceleași alveole neventilate.

Consecințele ventilației și perfuziei neuniforme sunt:

- 1) hipoxemia arterială alături de normocapnie (la efort fizic hipoxemia scade);
- 2) dereglarea regională a perfuziei plămânilor cauzată de reflexul alveolo-capilar în alveolele neventilate;
- 3) mărirea spațiului mort funcțional;
- 4) micșorarea complianței dinamice și mărirea frecvenței respirației;
- 5) hipoxemia arterială care crește în somn (în respirația atenuată distribuția gazelor în diferite regiuni pulmonare devine și mai neuniformă).

Hiperventilația spațiului mort. Volumul total al sistemului aeroconductor, începând cu traheea și terminând cu bronhiiolele terminale, constituie *spațiul mort anatomic*, deoarece aici nu se efectuează schimbul alveolo-capilar de gaze. Valoarea absolută a spațiului anatomic mort este egală la adulți cu circa 150 ml și reprezintă o mărime constantă pentru diferite regimuri de respirație (profundă, superficială, frecventă, rară). O importanță fiziologică mai mare are valoarea relativă a acestui spațiu în raport cu volumul respirator variabil. Astfel, în repaus la o respirație cu o amplitudine normală și cu volumul respirator egal cu 500 ml spațiul mort anatomic egal cu 150 ml constituie aproximativ 30% din volumul respirator. La o respirație profundă cu volumul respirator egal cu 3000 ml același spațiu mort de 150 ml va constitui doar 5%, iar la o respirație superficială cu volumul respirator egal cu 150 ml același spațiu mort va constitui deja 100%. În ultimul caz este ventilat doar spațiul mort, ceea ce echivalează cu asfixia.

La rând cu spațiul mort anatomic există și noțiunea de *spațiu mort funcțional*, care cuprinde totalitatea de alveole neventilate/neperfuzate, neventilate/perfuzate, ventilate/neperfuzate, în care de asemenea nu se petrece schimbul de gaze. Spațiul mort funcțional calculat prin pCO_2 în sânge este egal în repaus cu 35% din volumul respirator, iar la efort fizic viguros - cu 20%.

Hiperventilația spațiului mort survine fie la dereglarea primară a ventilației pulmonare fie la dereglarea primară a perfuziei pulmonare. Cauzele principale ale hiperventilației spațiului mort sunt următoarele:

torentul inegal de aer în regiunile adiacente hipo- și hiperventilate cu redistribuirea torentului în direcția porțiunilor hiperventilate; în rezultat regiunile hipoventilate sunt și mai mult sărăcite de aer;

ventilația alveolelor neperfuzate sau ventilația alveolelor cu o rezistență mare difuzională, în care schimbul de gaze este blocat; ulterior în mod reflex și prin acțiuni locale a serotoninei, histaminei survine bronhoconstricția alveolelor neperfuzate cu micșorarea ventilației – în așa mod aceste alveole devin nu numai neperfuzate, ci și neventilate;

atelectazie – perfuzia alveolelor neventilate; ulterior, la micșorarea presiunii oxigenului în alveole mai jos de 60 mm Hg, în mod reflex survine spasmul vaselor în alveolele neventilate cu micșorarea ulterioară a perfuziei – în așa mod aceste alveole devin nu numai neventilate, ci și neperfuzate;

lărgirea și ventilația predominantă a zonelor de tranzit aerian (alveolele respiratorii și ducturile alveolare), cu hipoventilația alveolelor (de ex., în emfizemul centrolobular).

Efectul lărgirii și hiperventilației spațiului mort funcțional constă în micșorarea proporțională a ventilației spațiului efectiv, în care se efectuează schimbul de gaze. La rândul său hipoventilația spațiului efectiv micșorează capacitatea totală de difuzie a plămânilor, ceea ce antrenează hipoxemie și hipercapnie arterială.

Dispneea. Dispnea este modificarea ritmului, amplitudinei și frecvenței respirației externe, cu mărirea efortului musculaturii respiratorii; dispneea este însoțită de senzația subiectivă a insuficienței de aer (lipsa satisfacției de la respirație). Dispnea poate fi permanentă, inclusiv și în repaus sau doar la efort fizic.

În funcție de cauzele declanșatoare dispneea poate fi centrală, pulmonară, extrapulmonară (cardiacă și extracardiacă).

Dispneea centrală este rezultatul modificării excitabilității centrului respirator și a interrelațiilor dintre centrul inspirator, expirator și pneumotactic. Factorii patogenetici ai dispneei pulmonare sunt mărirea rezistenței căilor aeroconductive (obstrucția), micșorarea complianței pulmonare (restricția),

hiperventilația spațiului mort, hiperventilația în caz de hipoxemie pulmonară. Patogenia dispneei cardiace rezidă pe insuficiența debitului cardiac (absolută în repaus sau relativă în raport cu necesitățile metabolice crescute), hipoxemie severă în caz de șunt dreapta-stanga și a. Factorii patogenetici ai dispneei extracardiace sunt hipoxiile de orice origine (în afară de cea cardiacă), anemiile și acidoza metabolică.

Pentru toate formele de dispnee sunt caracteristice devierile compoziției gazoase a sângelui (hipoxemie, hipercapnie, acidoză).

Caracteristicile esențiale ale dispneei sunt specifice pentru fiecare formă concretă. Astfel, specifice pentru dispneea pulmonară sunt modificările rezistenței aerodinamice, a complianței plămânilor, modificarea capacității totale și volumurilor plămânilor. Dispnea extracardiacă (de ex., în anemii de diferită etiologie) se caracterizează prin micșorarea concentrației de hemoglobină, a presiunii oxigenului în sângele arterial, mărirea conținutului de hemoglobină redusă, micșorarea pH, micșorarea bicarbonatului standard. Dispnea cardiacă este asociată de micșorarea debitului cardiac și a diferenței arterio-venoase de oxigen și dioxid de carbon.

Dispneile evoluează în formă de respirație frecventă și profundă, frecventă și superficială, profundă și rară.

Respirația profundă și accelerată (hiperpneea) este rezultatul creșterii excitabilității centrului respirator în hipoxemie, hipercapnie, acidoză nerrespiratorie. Se întâlnește la efort fizic, hipoxie de orice origine, stres psihonoțional. Hiperpneea are caracter adaptativ sau compensator determinat de hiperventilația alveolară, creșterea volumului respirator și a minut-volumului respirației, ameliorarea hemodinamice în circulația mică. Hiperpneea poate conduce și la modificări dishomeostatice (hipocapnie, alcaloză respiratorie).

Respirația frecventă superficială (polipneea) are la bază inhibiția prematură prin feed-back a inspirului. Se întâlnește în atelectazie pulmonară, hipertensiune intrapleurală, reducția capacității vitale a plămânilor, prezența în alveole a lichidelor, pneumonie. În polipnee se instalează hipoventilația alveolară – scade volumul respirator concomitent cu creșterea relativă a volumului spațiului mort anatomic, se micșorează minut-volumul respirației ceea ce conduce la hipoxemie. La rând cu aceasta diminuează presiunea negativă intrapleurală, ceea ce nu favorizează returul venos spre cord. În plus dezavantajul respirației

accelerate și superficiale este majorarea efortului respirator cu scăderea randamentului, consumul inefficient de energie și în final aprofundarea hipoxiei.

Respirația rară și profundă (bradipneea) este rezultanta creșterii excitabilității centrului respirator în combinație cu inhibiția tardivă prin feedback a inspirului. Poate apărea la mărirea rezistenței căilor aeroconductoare (stenoza), în hipoxia gravă și durabilă. Respirația rară și profundă are caracter compensator (creșterea volumului respirator menține minut – volumul respirației rare). Avantajul respirației profunde și rare este randamentul sporit al efortului respirator. O dată cu micșorarea amplitudinei bradipneea conduce la micșorarea ventilației pulmonare și insuficiență respiratorie.

În dispnei se stabilește un raport modificat dintre fazele ciclului respirator cu predominarea inspirului (*dispnee inspiratorie*, de ex., în stenoza căilor aeroconductoare superioare) sau a expirului (*dispnee expiratorie*, de ex., în astmul bronșic).

Un simptom caracteristic subaprovizionării organismului cu oxigen, care însoțește dispneea este cianoza. **Cianoza** este colorația albastrie a pielii și mucoaselor (buzelor, urechilor, unghiilor) indusă de mărirea concentrației de hemoglobină redusă (neoxigenată) în sângele capilar (mai mare de 45 g/litru, ceea ce constituie cca 25% din toată hemoglobina disponibilă). De menționat, că gradul cianozei mai depinde și de conținutul sângelui în rețeaua de capilare subpapilare. Astfel, în hipoxemia arterială asociată de eritrocitoză compensatorie cianoza este mai pronunțată, în timp ce în anemii și hemoragii cianoza este mai puțin pronunțată. Cauzele cele mai frecvente ale cianozei la copii sunt malformațiunile cardio-vasculare, iar la adulți - bronșita obstructivă și emfizemul pulmonar.

Hipoventilația alveolară.

Un indice cantitativ al ventilației pulmonare este concentrația de dioxid de carbon în aerul alveolar. Dioxidul de carbon format în metabolismul acizilor grași și a carbohidraților este ehalat de plămâni în mod homeostatic cu menținerea presiunii acestui gaz în sînele arterial și aerul alveolar la valoarea de 39-41 mm Hg, ceea ce corespunde cu *normoventilația*. Respectiv micșorarea sau creșterea valorii acestui indiciu este interpretată ca hipeventilație și hipoventilație.

Hipoventilația alveolară este micșorarea minut-volumului respirației ulterior micșorării amplitudinii, frecvenței respirației sau a ambilor indici concomitent. Se caracterizează prin creșterea presiunii parțiale a dioxidului de carbon în arul alveolar mai sus de 41 mm Hg. Deficitul ventilației în raport cu necesitățile actuale ale organismului conduce la mărirea concentrației de dioxid de carbon și micșorarea concentrației de oxigen în sângele arterial (hipercapnie și hipoxemie) și în aerul alveolar. În funcție de patogenie hipoventilația este de tip restrictiv și obstructiv.

În clinică se evidențiază mai multe forme de hipoventilație – centrală primară și secundară, restrictivă, obstructivă.

În hipoventilația alveolară centrală *primară*, patogenia căreia nu este cunoscută, SNC nu integrează semnalele de la cimioreceptorii periferici care funcționează normal, în schimb aceste persoane pot în mod voluntar să provoace hiperventilația și să normalizeze presiunea oxigenului și a dioxidului de carbon în aerul alveolar și în sânge.

Cauze a hipoventilației centrale *secundare* pot fi depresia reglării centrale (droguri, substanțe pentru narcoză, benzodiazepine, barbiturice), afecțiuni cerebrale (encefalita, traume, dereglări în nevrax).

Frecvente sunt cazurile de hipoventilație *restrictivă* provocată de afecțiunile restricția pulmonară extraparenchimală și intraparenchimală. În dereglările neuro-musculare este redusă capacitatea vitală și rezerva expiratorie ulterior slăbiciunii mușchilor respiratori. Volumul rezidual se păstrează.

În deformațiile cutiei toracice hipoventilația apare secundar micșorării complianței cutiei toracice cu reducerea inspirației. Spațiul mort alveolar nu este mărit, însă rația volum mort-volum respirator este mărită datorită reducerii volumului inspiraor.

O formă particulară și frecvent întâlnită a hipoventilației este obezitatea. S-a stabilit, că pacienții obezi manifestă o incidență sporită de defecte ventilatorii restrictive - capacitatea totală a plămânilor este redusă cu 20%, iar ventilația maximală – cu 40%, efortul respirator este mărit, producția sporită de dioxid de carbon, complianța pulmonară scăzută. Și totuși, în pofida particularităților expuse, cel mai important factor patogenetic al hipoventilației la obezi este, se pare, defectul în controlul central al respirației și anume reactivitatea scăzută la dioxidul de carbon și hipoxie.

În bolile obstructive cronice hipoventilația alveolară obstructivă este secundară mai multor mecanisme: micșorării volumului expirator forțat mai jos de 1L pe secundă, micșorării reactivității receptorilor la hipoxie și hipercapnie, micșorării volumului inspirator, disfuncției diafragmului, fatigibilității musculare, hipeinflației.

Consecințele principale ale hipoventilației alveolare sunt determinate patogenetic de doi factori: hipoxia alveolară și hipercapnia alveolară.

Hipoxia alveolară antrenează hipoxemia arterială. Hipoxemia cronică duce la stimularea secreției de către rinichi a eritropoetinelor și intensificarea eritropoezei, mărirea masei de eritrocite circulante, hipervolemie policitemică, hemoconcentrație, mărirea hematocritului și a vâscozității sângelui, dereglări microcirculatorii, pericolul trombozei și emboliei. Odată cu micșorarea presiunii oxigenului în alveole se declanșează refexul alveolo-vascular, care contractă vasele sanguine, mărește rezistența vasculară pulmonară și conduce la hipertensiune în circulația mică chiar și în cazul debitului cardiac normal. Ulterior hipertensiunea în circulația mică poate fi cauza cordului pulmonal (hiperfuncția, hipertrofia și, eventual, insuficiența ventriculului drept).

Mărirea concentrației de dioxid de carbon în alveole conduce la hipercapnie arterială, ceea ce antrenează dilatarea vaselor cerebrale și mărirea debitului sanguin cerebral. Irigarea abundentă a creierului duce la hiperproducția lichidului cefalo-rahidian cu mărirea volumului și presiunii intracraniene. De menționat, că în acest fenomen rolul patogenetic îi aparține anume hipercapniei, deoarece restabilirea normoxemiei prin inhalarea oxigenului nu restabilește tensiunea intracraniană până când nu este restabilită concentrația dioxidului de carbon. Din cauză, că hipoxemia provoacă o ușoară mărire a debitului coronarian, hipoventilația alveolară rareori duce la insuficiența coronariană.

Hipercapnia este sinonimul acidozei respiratorii. În cazurile cronice ea este parțial compensată de bicarbonatul standard. Mărirea capacității sistemelor tampon rezultă din modificarea raportului natriu / clor în favoarea natriului. De menționat, ca în condițiile de hipoventilație alveolară sensibilitatea centrului respirator la acțiunea dioxidului de carbon și ionilor de hidrogen este scăzută. În aceste condiții mai importantă devine reglarea respirației prin acțiunea oxigenului asupra corpusculilor carotidieni. Din această cauză, inhalarea oxigenului curat în hipoventilația alveolară cronică lichidează hipoxemia și

poate aboli reglarea respirației prin corpusculii carotidieni, ceea ce reduce și mai mult ventilația alveolară până la apnee, amplifică hipercapnia și acidoza respiratorie. Același efect are și administrarea sedativelor, substanțelor narcotizante, care chiar și în doze terapeutice pot duce la supresia respirației. Din această cauză administrarea sedativelor și oxigenoterapia hipoventilației alveolare necesită monitoringul perpetuu al respirației.

Hipoventilația alveolară este de regulă asociată de dereglări ale ventilației / perfuziei, din care cauză hipoxemia poate fi mai severă decât hipercapnia.

Acidoza respiratorie este un proces patologic integral provocat de hipoventilația alveolară. Din cauză, că producția de dioxid de carbon se petrece intens, hipoventilația pulmonară conduce la ridicarea promptă a presiunii lui în sângele arterial (hipercapnia). Surplusul de dioxid de carbon conduce la micșorarea raportului HCO_3^- și PaCO_2 (presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial) și scăderea pH. Hipercapnia și acidoza respiratorie survine în cazul, în care ventilația pulmonară și eliminarea dioxidului de carbon din plămâni este mai puțin intensă decât producția acestuia în țesuturi.

Acidoza respiratorie poate fi acută și cronică. Acidoza respiratorie *acută* apare la dereglări severe ale ventilației și este provocată de depresia centrului respirator în boli și intoxicații, dereglări neuromusculare (miastenia gravis, scleroza laterală amiotrofică, miodistrofie), de obstrucția căilor aeroconductive (astm bronșic, afecțiuni pulmonare cronice obstructive în faza de exacerbație). În acidoza respiratorie acută presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial (PaCO_2) este mai mare de 47 mm Hg (hipercapnia), iar pH mai mic de 7,35 (acidemia). În acidoza respiratorie acută compensarea apare în 2 etape: inițial (timp de 1 oră) are loc compensarea prin sistemele tampon celulare, ceea ce mărește bicarbonatul seric (HCO_3^-) doar cu 1 mEq L pentru fiecare 10 mm Hg de PaCO_2 . Etapa a 2, care apare în 3-5 ore după instalarea acidozei, reprezintă compensarea renală prin excreția crescută a acidului carbonic și reabsorbția mărită de bicarbonat. În această perioadă bicarbonatul plasmic crește cu 3,5 mEq L pentru fiecare 10 mm Hg de PaCO_2 .

Acidoza respiratorie *cronică* este secundară afecțiunilor pulmonare cronice obstructive. În acest caz hipoventilația include mai multe mecanisme, inclusiv și scăderea reactivității la hipoxie și hipercapnie, mărirea coeficientului ventilație-perfuzie prin lărgirea spațiului mort, micșorarea funcției diafragmului, obezitate,

defecte ventilatoare restrictive (fibroza interstițială, deformațiile cutiei toracice). În acidoza respiratorie cronică are loc hipercapnia cu pH aproape normal compensat de rinichi, dar cu mărirea bicarbonatului seric (HCO_3^-).

Manifestările clinice ale acidozei respiratorii nu sunt specifice și constă din cianoză (hipoxemia), depresie mentală, edemul retinei (papiledem). Compoziția gazoasă a sângelui: acidemia, pH mai mic de 7,35, $\text{PaCO}_2 > 47$ mm Hg, hipoxemia, mărirea bicarbonaților serici, policitemie.

Hiperventilația pulmonară

Hiperventilația reprezintă mărirea minut-volumului respirației. Deosebim hiperventilație *alveolară* și hiperventilația *spațiului mort*. La valori egale a minut-volumului hiperventilația spațiului mort echivalează cu hipoventilație alveolară efectivă. În hipoxemii hiperventilația are caracter adaptativ sau compensator – în aceste cazuri hiperventilația este adecvată necesităților crescute ale organismului în schimbul de gaze. Există însă cazuri, când hiperventilația decurge pe fondalul normoxemiei, are caracter excesiv și depășește necesitățile organismului în schimbul de gaze (de ex., hiperventilația la excitația directă a SNC).

Hiperventilația alveolară conduce la micșorarea presiunii dioxidului de carbon în alveole și ulterior în sângele arterial, mai jos de 39 mm Hg. Scăderea presiunii dioxidului de carbon în sângele arterial reprezintă alcaloza respiratorie. Din această cauză hiperventilația și alcaloza respiratorie sunt două fenomene inseparabile.

Hiperventilația alveolară, hipocapnia și alcaloza respiratorie survin în cazul, în care ventilația pulmonară și eliminarea dioxidului de carbon din plămâni este mai intensă decât producția acestuia în țesuturi.

Cauzele hipoventilației alveolare și alcalozei respiratorii sunt afecțiunile directe ale SNC (sindromul algic, anxietatea, psihoze, febra, accidente cerebrovasculare, meningita, encefalita, tumoare, trauma), hipoxemia cu hiperventilație compensatorie, medicamente (progesteron, salicilați, catecolamine, nicotina), endocrinopatii (gestația, hipertiroidismul), stimularea receptorilor din regiunea toracelui (pneumotorax, pneumonie, edem pulmonar, embolism pulmonar).

Consecințele hiperventilației pulmonare sunt următoarele:

alcaloza respiratorie cu hipocapnie și micșorarea în plasmă a fosfaților anorganici și a clorului, reducerea bicarbonatului standard și mărirea concentrației de lactat;

hipocalciemie cu hiperexcitabilitatea neuro-musculară până la spasmul tetanic;

deregări de sensibilitate – parestezii;

micșorarea fluxului sanguin cerebral, coronarian, în piele (acrocianoză);

micșorarea volumului plasmei și hemoconcentrația;

tahicardie;

mărirea rezistenței căilor respiratorii, în special la pacienții cu astm bronșic.

Alcaloza respiratorie. Alcaloza respiratorie este provocată de hiperventilația pulmonară, care conduce la micșorarea PaCO_2 (hipocapnia) și mărirea raportului $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$ cu mărirea pH (alcaloză). Hipocania se dezvoltă în cazul, în care plămânii elimină mai mult dioxid de carbon decât se produce în țesuturi.

Alcaloza respiratorie poate fi acută și cronică. În alcaloza respiratorie cronică PaCO_2 este sub limitele normale, însă pH este aproape normal datorită compensării renale.

Patogenia alcalozei respiratorii constă în următoarele. În normă PaCO_2 în sângele arterial este menținută în limitele 39-41 mm Hg. Hiperventilația persistentă provocată de diferiți stimuli, conduce la hipocapnie și alcaloză. Hipocapnia acută reduce nivelul potasiului și fosfaților în plasmă prin acumularea acestor elemente în celule. Datorită asocierii calciului ionic la albuminele serice nivelul calciului liber de asemenea scade; poate apărea și hiponatriemia cu hipocloremie. Majoritatea manifestărilor alcalozei respiratorii este condiționată de hipocalciemie. Investigațiile de laborator depistează alcalemia (pH >7.44) și hipocapnie ($\text{PaCO}_2 < 36$ mm Hg). Alcaloza respiratorie determină majoritatea manifestărilor hiperventilației alveolare și hipocapniei.

Insuficiența respiratorie. Insuficiența respiratorie se numește sindromul apărut la om în repaus și la respirația spontană cu aer la presiunea normală atmosferică caracterizat prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg și a dioxidului de carbon – mai mare de 46 mm Hg.

În funcție de etiologie și patogenie insuficiența respiratorie se divide în *insuficiență respiratorie centrală, restrictivă și insuficiență respiratorie obstructivă.*

Insuficiența respiratorie centrală survine la afecțiuni directe ale SNC.

Insuficiența respiratorie restrictivă survine la restricția ventilației ca consecință a proceselor patologice localizate în aparatul neuro-muscular, cutia toracică, pleură, parenchimul pulmonar. Insuficiența respiratorie obstructivă este rezultatul obstrucției căilor aeroconductive superioare sau inferioare.

În funcție de compoziția gazoasă a sângelui insuficiența respiratorie se divide în insuficiență respiratorie *hipoxemică* (tip I) și insuficiență respiratorie *hipoxemică / hipercapnică* (tip II).

Insuficiența respiratorie tip I (hipoxemică) este rezultatul dereglării aportului de oxigen cu păstrarea capacității aparatului respirator de eliminare a dioxidului de carbon și se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen și hipoxie celulară.

Hipoxemia în insuficiența respiratorie se caracterizează prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg (normal – cca 95 mm Hg) și este consecință directă a arterializării insuficiente a sângelui în circulația mică.

Aportul total de oxigen spre periferia circulației mari se determină prin produsul debitului cardiac și a conținutului de oxigen în sângele arterial. Ca urmare a micșorării conținutului de oxigen chiar și în condițiile hiperfuncției cordului și creșterii debitului cardiac aportul de oxigen este redus.

Consumul oxigenului se determină prin produsul debitului cardiac și diferenței arterio-venoase de oxigen și este micșorat din cauza micșorării aportului de oxigen.

Hipoxia celulară consecutivă micșorării aportului de oxigen conduce la leziuni celulare proporționale cu penuria de oxigen și consecințele tipice (leziuni ale membranei citoplasmatică, organitelor celulare, apoptoză, necroză).

Insuficiența respiratorie tip II (hipoxemică / hipercapnică) se caracterizează prin dereglarea nu numai a aportului de oxigen, ci și a eliminării dioxidului de carbon. Insuficiența respiratorie tip II se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen,

hipoxie celulară și în plus prin hipercapnie cu presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial mai mare de 45 mm Hg. Acumularea dioxidului de carbon conduce la acidoză respiratorie. În acest tip de insuficiență respiratorie leziunile celulare sunt consecință a hipoxiei și acidozei celulare.

34.2. DEREGLĂRILE DIFUZIEI GAZELOR ÎN PLĂMÂNI

Alveolele pulmonare sunt structurile, prin care se efectuează schimbul de gaze dintre aerul alveolar și sângele circulației mici. Compoziția aerului alveolar diferă de cel atmosferic, din care cauză mai corectă este denumirea acestuia de melanj gazos alveolar. Presiunea gazelor în aerul atmosferic, melanjul alveolar, sângele arterial și venos este prezentată în tabelul 3.

Tabelul
34.3.

Presiunea gazelor în diferite medii

	Oxygen (mm Hg)	Dioxid de carbon (mm Hg)
Aerul atmosferic	158	0,22
Melanjul alveolar	100	40
Sângele venos	40	46
Sângele arterial	95	40

Consumul perpetuu de oxigen constituie circa 250 ml/min/om adult în repaus, iar deliverarea de dioxid de carbon constituie circa 200 ml/min/om adult. Ventilația alveolară este procesul ce menține constanța compoziției gazoase a organismului în stare de echilibru dinamic.

Unitatea funcțională a schimbului de gaze este complexul histologic format din bronhiiolele respiratorii, ducturile alveolare și sacii alveolari împreună cu vasele sanguine și limfatice asociate. Ventilația alveolară se efectuează nu atât prin extinderea pereților alveolari (suprafața acestora crește

doar puțin la inspirație), cât prin descreșterea cutelor alveolare, asemănătoare cu un sac de hârtie cu diametrul de 100-200 μ m. Timpul necesar pentru difuzia gazelor prin pereții alveolari este extrem de scurt - doar 2-4 msec.

Caracteristicile esențiale ale complexului alveolo-capilar din plămâni sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul
34.4.

Caracteristica generală a complexului alveolo-capilar

Parametrul	Caracteristica	Valoarea
Alveole	Numărul total	300×10^6
	Diametrul total	280 μ m
	Aria totală	70 metri patr
	Grosimea medie a peretelui	0,36-2,5 μ m
	Lungimea medie	10,3 μ m
	Volumul total	140 ml
Transitul sanguin	Aria totală	70 metri patr
	În repaus	0,75 sec
	La efort fizic	0,34 sec

Forța motrică ce asigură difuzia gazelor din alveole în sânge și în sens opus este gradientul de presiune în aceste două compartimente, care poate fi calculat în baza diferenței alveolo-capilare. Gradientul presiunii oxigenului constituie cca 45 mm Hg, iar al dioxidului de carbon - 6 mm Hg.. Vectorul difuziei este îndreptat în direcția gradientului: din alveole - în capilar pentru oxigen și din capilar - în alveole pentru dioxidul de carbon.

Aspectele cantitative ale difuziei se elucidează prin legea lui Fick, care stipulează, că torentul difuzional - cantitatea de substanță ce trece printr-o barieră (m) este direct proporțional cu aria barierei (A), cu gradientul de concentrație (Ca - Cv) și cu coeficientul de difuzie (D, care pentru dioxidul de

carbon coeficientul de difuzie este de 25 ori mai mare decât pentru oxigen) și invers proportional cu grosimea barierei difuzionale (L) conform formulei:

$$m = D \frac{A}{L} (C_a - C_v).$$

Bariera alveolo-capilară este constituită din stratul de surfactant, epiteliul alveolar cu membrana bazală, endoteliul capilar cu membrana bazală, stratul de plasmă sanguină dintre endoteliu și eritrocit, membrana eritrocitului. Citoplasma celulară a eritrocitului reprezintă o parte a barierei difuzionale cu grosimea maximală egală cu 1/3 din grosimea eritrocitului.

Posibilitatea de a asigura adecvat organismul cu oxigen depinde în mod direct de capacitățile difuzionale ale plămânilor și de compoziția aerului inspirat. Capacitatea difuzională se măsoară prin cantitatea totală de gaz trecută prin membrana alveolo-capilară în ambele direcții pe minut pentru gradientul de presiune de 1 mm Hg și este egală în repaus cu 250 ml de oxigen pe minut. (Mărimea inversă a capacității difuzionale este rezistența difuzională). Semiperioada de fixare a oxigenului de către eritrocite este de 0,07 sec. Din cauza că oxigenul este fixat de către hemoglobină timpul perfuziei include și timpul necesar pentru asocierea lui la hemoglobină. Din această cauză întârzierea asociației la rând cu mărirea vitezei circulației sângelui (și respectiv reducerea timpului de contact dintre eritrocit și alveole) are același efect ca și reducerea suprafeței de difuzie sau mărirea rezistenței difuziei. Fiecare din factorii difuzionali enumerați devine factor patogenetic, care eventual poate micșora capacitatea de difuzie a plămânilor și în final afectează schimbul de gaze.

Rezistența opusă difuziei gazelor depinde de rezistența sumară a membranei alveolo-capilare membranei eritrocitului și de rezistența reacției oxigenului cu hemoglobina.

Din factorii care influențează difuzia gazelor fac parte: a) parametrii fizici ai corpului – capacitatea de difuzie crește proporțional cu creșterea masei corporale, înălțimei și suprafeței corpului; b) vârsta și sexul – capacitatea

maximă la 20 ani, la bărbați cu 10% mai mare; c) crește direct proporțional cu volumul plămânilor; d) crește la efort fizic.

În condiții normale gradientul alveolar end-capilar (diferența de presiune a gazelor dintre aerul alveolar și porțiunea distală a capilarelor alveolare) după săvârșirea schimbului de gaze constituie pentru oxigen și dioxid de carbon doar 1-2 mm Hg, ceea ce marturisește despre echilibrarea aproape completă a presiunii gazelor din ambele părți a barierei difuzionale. (De menționat, că deși gradientul alveolo-capilar de presiune a oxigenului constituie cca 60 mm, iar a dioxidului de carbon doar 6 mm Hg, din cauza că coeficientul de difuzie și viteza de difuzie a dioxidului de carbon este mai mare decât cel al oxigenului, procesele decurg complet pentru ambele gaze). În caz de mărire a rezistenței difuziei gradientul de presiune end-capilar se mărește, ceea ce denotă incapacitatea plămânilor de a arterializa sângele venos. Din cauza coeficientului de difuzie diferit pentru oxigen și dioxid de carbon mărirea rezistenței difuziei afectează în primul rând oxigenul, ceea ce se traduce prin hipoxemie cu normocapnie.

34.2.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.

Din punct de vedere al etiologiei și patogeniei pot fi evidențiate următoarele tipuri de dereglări ale difuziei pulmonare: prin îngroșarea membranei difuzionale, prin reducerea suprafeței alveolo-capilare și prin combinarea acestor mecanisme.

Din afecțiunile plămânilor, care reduc capacitatea de difuzie fac parte: a) boala obstructivă cronică a plămânilor (bronșita cronică, emfizemul pulmonar); b) afecțiuni pulmonare restrictive extraparenchimale și intraparenchimale; c) edemul pulmonar; e) afecțiunile vaselor pulmonare (embolia, tromboza, vasculita, obliterarea).

Îngroșarea barierei alveolo-capilare. Dereglarea difuziei la îngroșarea barierei alveolo-capilare cu păstrarea suprafeței totale de difuzie se observă în intoxicații inhalatoare cu afecțiunea primară a parenchimului pulmonar, edem pulmonar interstițial și alveolar, distresul respirator acut, în stadiile timpurii ale fibrozei pulmonare difuze, în pneumoconioză (silicoză, asbestoză, antracoză), pneumonite, în senilitate. În aceste cazuri se păstrează valoarea normală a

capacității totale și vitale a plămânilor și rezistența vasculară pulmonară normală.

Reducerea suprafeței totale alveolo-capilare. Dereglările difuziei pulmonare sunt condiționate de micșorarea suprafeței de difuzie, mărirea rezistenței difuziei, reducerea capacității totale de difuzie a plămânilor. Consecințe ale dereglărilor difuziei este mărirea gradientului alveolar end-capilar de oxigen (diferența de concentrație a oxigenului în aerul alveolar și în porțiunea distală venoasă a capilarelor circulației pulmonare), ceea ce denotă difuzia insuficientă a oxigenului și mărirea adausului venos la sângele arterializat, care vine de la alveolele neefective, hipoxemia arterială, care se agravează la efort fizic.

În caz de fibroză difuză a plămânilor suferă într-o măsură anumită întregul parenchim pulmonar. Bariera alveolo-capilară este substituită cu țesut conjunctiv, ceea ce duce la reducerea complianței plămânilor și capacității de difuzie. Restricția micșorează de asemenea și capacitatea totală a patului vascular (concreșterea fibroasă a capilarelor), ceea ce conduce la hipertensiune în circulația mică și cord pulmonal cronic.

Parenchimul pulmonar posedă rezerve structurale și funcționale esențiale, din care cauză abolirea chiar și a 2/3 de parenchim pulmonar în caz de pneumonectomie puțin dereglează capacitatea de difuzie în repaus, iar hipoxemia apare doar la efort fizic.

Din cauzele mai frecvente ale afectării barierei alveolo-capilare fac parte edemul pulmonar și congestia pulmonară.

Or dereglările difuziei alveolo-capilare au loc la afecțiunea primară a parenchimului pulmonar cu păstrarea în faza inițială a capacităților ventilatorii și aeroconductoare ale sistemului respirator. Ulterior la dereglările difuzionale se asociază dishomeostaziile generale gazoase și acido-bazice care în mod secundar afectează ventilația inițiind cercuri vicioase.

Manifestările dereglărilor difuziei alveolo-capilare: hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie, dispnee, hiperventilație pulmonară compensatorie.

Manifestările dereglărilor difuziei alveolo-capilare sunt hipoxemia, hipercapnia, acidoza respiratorie, dispnee, asfixie, hiperventilație.

34.3. DEREGLĂRILE PERFUZIEI SANGUINE A PLĂMÂNILOR

Perfuzia circuitului mic asigură transportul convecțional al gazelor împreună cu sângele din circuitul mic în circuitul mare și se efectuează datorită gradientului de presiune sanguină în ventriculul drept și atricul stâng, Valorile hemodinamicii în circuitul mic sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul
34.5.

Parametrii circulației pulmonare

Parametrii	Valorile, mm Hg
Presiunea în atricul drept	5-8
Presiunea sistolică în ventriculul drept	15-28
Presiunea end-diastolică în ventriculul drept	0-8
Presiunea sistolică în artera pulmonară	10-25
Presiunea diastolică în artera pulmonară	5-16
Presiunea medie în artera pulmonară	10-19
Presiunea în capilarele pulmonare	5-15
Presiunea în venele pulmonare	9-15

Debitul sanguin prin plămâni (circulația mică) este egal cu cel din circulația mare și constituie aproximativ 5 litri/min în repaus. Rezistența vasculară în plămâni este mai mică decât în alte regiuni ale patului vascular, ceea ce depinde de diametrul mai mare și de tonusul mai mic al vaselor circulației mici comparativ cu microvasele circulației mari. Mai mulți factori măresc tonusul vascular (și respectiv măresc rezistența vasculară micșorând debitul sanguin): stimularea hemoreceptorilor carotidieni, activizarea ortosimpatică, histamina, serotonina, angiotenzina. La efort fizic, febră și în unele afecțiuni extrapulmonare are loc dilatarea vaselor pulmonare. Spre deosebire de creier, unde hipoxia, hipercapnia și acidoza provoacă dilatarea vaselor sanguine, în plămâni aceiași stimuli provoacă constricția precapilarelor, posibil prin eliberarea locală de histamină, serotonină sau prin intermediul ionilor de calciu.

Pasajul eritrocitului prin capilarele pulmonare ocupă circa 0,75 sec, iar pentru difuzia gazelor sunt suficiente doar 0,001 sec. La omul sănătos schimbul de gaze se efectuează prin rețeaua capilară pulmonară cu lungimea totală de 2×10^6 metri, cu grosimea peretelui mai mică de 1 mcm și cu aria totală de cca 70 m². Vasele circulației pulmonare conțin 140 ml de sânge. Rețeaua capilară pulmonară este înconjurată de 2 litri de aer (volumul rezidual funcțional).

34.3.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare.

Dereglările tipice ale perfuziei pulmonare sunt hipoperfuzia și hiperperfuzia.

Din cele mai importante cauze ale *hipoperfuziei* pulmonare fac parte hipovolemia, insuficiența cardiacă cu diminuarea debitului cardiac, stenoza sau obstrucția arterelor pulmonare, șuntul dreapta-stânga.

Hipovolemia – reducerea volumului total de sânge circulant, se întâlnește în hemoragii și deshidratări generale și conduce la hipoperfuzie în ambele circulații sanguine. Un caz extrem de hipoperfuzie este șocul.

Reducerea debitului cardiac cu păstrarea funcțiilor ventilatorii și difuzionale se întâlnește în insuficiența cardiacă de orice origine ceea ce rezultă hipoxemie arterială și hiperventilație pulmonară.

Dereglările obturative ale perfuziei pulmonare sunt cauzate de stenoza sau ocluzia ramurilor mari ale arterei pulmonare sau de embolismul masiv al vaselor mici pulmonare.

Embolia pulmonară. Embolia pulmonară reprezintă obturarea vaselor circulației mici cu emboli de diferită origine. Embolii pulmonari reprezintă mai frecvent trombi originari din venele profunde ale picioarelor, însă rareori și din venele pelvice, renale, membrele superioare, cordul drept. Parvenind în plămâni trombii masivi se rețin în bifurcația trunchiului arterei pulmonare, în arterele pulmonare principale sau în ramurile lobare dereglând hemocirculația. Trombii mai mici continuă migrarea distală ocluzionând vasele minuscule la periferia plămânilor.

Patogenia insuficienței respiratorii în embolismul pulmonar constă în mărirea spațiului mort alveolar pe seaama alveolelor neperfuzate, ceea ce duce la dereglarea schimbului de gaze cu hipoxemie și hipercapnie arterială. În aceste cazuri încetarea perfuziei duce la reducerea capacității totale de difuzie

alveolară. Proeminente sunt dereglările hemodinamice, exprimate prin mărirea rezistenței vasculare pulmonare, hipertensiunea circulației mici, hiperfuncția și uneori insuficiența ventriculului drept (cord pulmonar acut), micșorarea debitului cardiac primordial în circulația mică, mărirea fluxului sanguin prin anastomozele arterio-venoase pulmonare (șuntarea hemocirculației), mărirea adausului venos, hipoxemia și hipercapnia arterială, hipoxia țesuturilor. Capacitățile ventilatorii ale plămânilor, inclusiv și volumul respirator, rămân neschimbate. În calitate de reacții compensatorii survine hiperventilația pulmonară atât a alveolelor perfuzate cât și a celor neperfuzate. Ulterior din cauza vasoconstricției în regiunile neperfuzate survine contracția bronhiilor cu hipoventilați obstructivă, în special la efort fizic. Tahicardia este o manifestare stabilă a hipoperfuziei. În cazurile cronice mai puțin severe însă de durată mai lungă survine hipertrofia ventriculului drept depistată prin ECG și radiologic (cordul pulmonar cronic).

Consecințele respiratorii ale emboliei pulmonare acute includ mărirea spațiului mort, pneumoconstricția, hipoxemia și hiperventilația. Mai târziu se asociază încă 2 consecințe: pierderea surfactantului de pe suprafața alveolelor neperfuzate și infarctul plămânului. (Infarctul nu este o consecință frecventă deoarece arterele bronhiale mențin circulația colaterală.). Hipoxemia arterială ține de dereglarea echilibrului ventilație-perfuzie, de șuntul intrapulmonar, reducerea debitului cardiac prin ferestruica ovală deschisă.

Consecințele hemodinamice ale emboliei pulmonare sunt reducerea ariei transversale a patului vascular pulmonar, mărirea rezistenței pulmonare, mărirea postsarcinei ventriculului drept. În cazurile în care postsarcina crește sever poate surveni insuficiența ventriculului drept. În plus mecanismele umorale și reflexe contribuie la constricția vaselor pulmonare, ceea ce mărește și mai mult rezistența periferică în circuitul pulmonar. Statutul cardiopulmonar atenuat în prealabil este un factor important care conduce la colaps hemodinamic. După terapia anticoagulantă rezoluția emboliei survine timp de 2 săptămâni.

Cele mai importante cauze ale hiperperfuziei pulmonare sunt cele, care **provoacă șuntul stânga-dreapta**. În condiții fiziologice presiunea sângelui în toate compartimentele stângi ale cordului este mai mare comparativ cu compartimentele drepte. Din această cauză orice comunicare

intercompartimentală conduce la șuntul stânga-dreapta cu predominarea debitului pulmonar față de cel sistemic. Cauzele șuntului stânga-dreapta sunt malformațiunile cardiace - defectele septului interatrial și interventricular, persistența ductului arterial.

Defectul septului interatrial face comunicare directă dintre ambele atrii. Din cauza că diferența de presiune în atrii constituie doar câțiva milimetri ai coloanei de mercur, chiar și în cazul defectelor masive regurgitația sângelui din atriu stâng în cel drept nu depășește 60-80% din volumul end-diastolic al atrului stâng. Calculele demonstrează, ca în acest caz debitul pulmonar crește până la 16 l/min, iar cel sistemic scade doar până la 4 l/min, ceea ce este suficient pentru întreținerea vieții. Mărirea de lungă durată a hiperperfuziei pulmonare, care în caz de defecte ale septului atrial poate întrece de trei ori perfuzia în repaus, puțin modifică respirația. Șuntul stânga-dreapta conduce la conținutul excesiv de sânge în vasele pulmonare și în cavitățile cardiace. Capacitățile și volumele plămânilor se modifică puțin.

Defectul septului interventricular este mult mai grav decât defectul septului atrial. Din cauza diferenței mari de presiune sistolică în ambele ventricule (în ventriculul stâng presiunea este egală cu cca 140 mm Hg, în cel drept – nu depășește 40 mm Hg) chiar și defectele moderate conduc la supraîncărcarea circulației mici până la un grad incompatibil cu viața.

Comunicarea aortei cu artera pulmonară în caz de persistența ductului arterial conduce la șuntul stânga - dreapta. Deoarece în aortă atât presiunea sistolică cât și cea diastolică este mai mare decât în artera pulmonară, regurgitația sângelui are loc pe tot parcursul ciclului cardiac - nu numai în sistolă ci și în diastolă. Din această cauză pe lângă mărirea debitului în circulația mică, persistența ductului arterial mai provoacă și reducerea considerabilă a presiunii diastolice în aortă (și mărirea respectivă a presiunii pulsative).

Hipertensiunea pulmonară – mărirea presiunii sanguine în circulația mică – este o caracteristică permanentă a hiperperfuziei pulmonare. La rând cu aceasta se întâlnește și hipertensiunea pulmonară fără de hiperperfuzie.

Hipertensiunea pulmonară primară este consecința a proceselor în vasele sanguine și se împarte în hipertensiune precapilară și hipertensiune postcapilară. Hipertensiunea primară precapilară are drept cauze obturarea, obliterarea sau spasmul arterelor și arteriolelor circulației mici în embolie, pneumoscleroză sau

spasm arterial. Hipertensiunea primară postcapilară reprezintă propriu zis hiperemia venoasă în circulația mică cauzată de insuficiența ventriculului stâng, stenoza mitrală. În aceste cazuri hiperemia venoasă în mod reflex (reflexul Kitaev) conduce la spasmul arteriolelor cu instalarea și a hipertensiunii pulmonare primare precapilare.

Hipertensiunea pulmonară *secundară* este ridicarea presiunii sistolice în artera pulmonară mai sus de 30 mm Hg sau a presiunii medii – mai sus de 20 mm Hg ca consecință a dereglărilor pulmonare sau cardiace. Creșterea presiunii sanguine în artera pulmonară este consecință a creșterii debitului cardiac pulmonar, a măririi rezistenței în patul vascular pulmonar sau a măririi presiunii venoase pulmonare. Afecțiunile cardiace produc hipertensiune pulmonară secundară prin suprasolicitarea cu volum sau presiune (rezistență), însă proliferarea ulterioară a intimei vaselor pulmonare rezistive adaugă și elementul obliterant. Cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii pulmonare secundare sunt afecțiunile pulmonare. Modificările perivasculare mezenchimale împreună cu vasoconstricția pulmonară este mecanismul hipertensiunii în pneumoscleroză. Terapia hipertensiunii pulmonare secundare este îndreptată asupra cauzei și efectelor secundare din sistemul cardiovascular.

Trei mecanisme fiziopatologice de bază constituie patogenia hipertensiunii pulmonare secundare: vasoconstricția hipoxică, reducerea ariei patului vascular pulmonar și suprasolicitarea cordului cu volum sau presiune.

Vasoconstricția hipoxică se întâlnește în bolile obstructive cronice, hipoventilație alveolară, apnee în somn, afecțiuni pulmonare interstițiale, reședința la altitudine, obliterarea vasculaturii pulmonare, hipertensiunea portală, șistosomiază, anemia falciformă, suprasolicitarea cordului cu volum sau presiune, defecte septale intracardiace, disfuncția valvei mitrale. Vasoconstricția hipoxică apare prin diferite acțiuni asupra endoteliului arterei pulmonare și miocitelor vasculare, inclusiv și în lipsa sintazei de monoxid de azot și reducerea producției subunităților alfa a canalelor de potasiu voltaj-dependente.

Obliterația vasculaturii pulmonare este provocată de diferite cauze care micșorează aria transversală a patului vascular pulmonar. La acestea se referă în primul rând afecțiunile primare ale parenchimului pulmonar cu pierderea a mai mult de 60% din vasculatura pulmonară totală. Pacienții cu afecțiuni vasculare colagenice manifestă o incidență sporită de hipertensiune pulmonară secundară,

în special cei cu sclerodermie sistemică, calcinoză, fenomenul Raynaud, sclerodactilie. Creșterea moderată a presiunii arteriale pulmonare apare secundar și în embolismul pulmonar. În hipertensiunea pulmonară excesul maxim al presiunii arteriale pulmonare nu depășește 50 mm Hg și cedă terapiei. Embolismul pulmonar cronic rezultă o hipertensiune progresantă.

Dereglările în ventriculul stâng (suprasolicitarea cu volum sau presiune) pot cauza hipertensiune pulmonară secundară. Creșterea debitului sanguin pulmonar este cauzată de șuntul intracardiac stânga-dreapta la pacienții cu defecte septale atriale sau ventriculare. Hipertensiunea în atricul stâng cauzează creșterea pasivă a presiunii arteriale pulmonare sistolice care vizează menținerea forței de propulsare prin vasculatură. Totodată hipertensiunea pulmonară persistentă conduce la vasculopatii. Aceasta poate antrena disfuncții secundare ale ventriculului stâng, dereglări ale valvei mitrale, pericardita constrictivă, stenoza aortică și miocardiopatie.

Obstrucția pulmonară venoasă este o cauză rară a hipertensiunii pulmonare secundare.

Or afecțiunile primare ale cordului și vaselor circulației mici dereglează perfuzia pulmonară în condițiile păstrării funcțiilor ventilatorii ale aparatului respirator. Ulterior survin și dereglări ventilatorii (bronhospasmul în regiunile neperfuzate), ventilația spațiului mort funcțional, îngroșarea pereților alveolari cu dereglări difuzionale, dishomeostazii generale.

Mărirea adausului venos. Deși destinația circulației mici este arterializarea sângelui venos, o parte din sângele venos parvenit prin trunchiul arterei pulmonare ocolește capilarele alveolare și se varsă direct în venele pulmonare, rămânând nearterializat. Acest volum de sânge constituie așa numitul *adaus venos* la sângele arterial. În normă volumul sângelui arterializat constituie 95%, iar volumul adausului venos (cantitatea de sânge venos care se amestecă la sângele arterializat în circulația mică) - cca 5% din debitul cardiac în repaus.

Creșterea adausului venos prezintă o stare patologică cu micșorarea debitului sanguin pulmonar, micșorarea conținutului de oxihemoglobină în sângele arterial - hipoxemie (în normă cca 96% din hemoglobina sângelui arterial este în formă de oxihemoglobină).

Creșterea adausului venos este cauzată de factori extrapulmonari și intrapulmonari. Din cauzele extrapulmonare fac parte malformațiunile

congenitale cardiace și ale vaselor mari cu *șuntul dreapta-stânga* - revărsarea sângelui din sistemul venelor circulației mici sau din artera pulmonară direct în sistemul venelor pulmonare sau chiar în atricul stang. Un exemplu tipic de șunt dreapta-stanga este conexiunea unei vene cave la atricul stâng. Aceasta conduce la amestecul sângelui venos parvenit prin vena cavă cu sângele arterial parvenit în atricul stâng din circulația mică, iar debitul pulmonar este mai mic decât cel sistemic. O altă cauză a măririi amestecului de sânge venos sunt fistulele mari congenitale arterio-venoase pulmonare, atunci când sângele venos din arterele pulmonare se revarsă direct în venele pulmonare cu sânge arterial.

Din cauzele intrapulmonare fac parte șunturile congenitale arterio-venoase intrapulmonare, creșterea fluxului sanguin bronhial, care în mod direct mărește adausul venos. Adausul venos crește practic în toate afecțiunile pulmonare din cauza dereglării ventilației în alveolele perfuzate (alveole perfuzate dar neventilate), în dereglările perfuziei din cauza șuntului direct arterio-venos (alveole ventilate dar neperfuzate). În toate aceste cazuri are loc mărirea spațiului mort funcțional. Din afecțiunile concrete fac parte atelectazia și infiltrația plămânilor, care măresc amestecul venos din cauza perfuziei alveolelor cu capacitate difuzională scăzută care nu asigură schimbul de gaze. Spre deosebire de șunturile extrapulmonare, care induc hipoxemie gravă, mărirea amestecului venos prin șunturile relativ mici intrapulmonare induc doar o hipoxemie moderată, care se poate agrava numai la asocierea defectelor serioase ale ventilației sau difuziei.

În amestecul sângelui venos la cel arterial raportul dintre oxihemoglobină și hemoglobina redusă din sângele arterial este determinat nu numai de gradul afecțiunii, ci și de conținutul de oxihemoglobină în sângele venos din circulația mare. Astfel, la efort fizic sau la micșorarea debitului cardiac, atunci, când are loc extragerea sporită a oxigenului de către țesuturi, adausul venos mărește hipoxemia arterială. De menționat, că mărirea adausului venos se întâlnește atât la micșorarea perfuziei totale a plămânilor, cât și la micșorarea doar a perfuziei alveolare.

Manifestările dereglărilor perfuziei plămânilor sunt hipoxemia, hipoxia, hipercapnia, acidoza.

34.4. DEREGLĂRILE TRANSPORTULUI GAZELOR

Oxigenul difuzionat din aerul alveolar în sângele circulației mici urmează a fi vehiculat pe cale convectivă până la celulele - consumatoare, iar dioxidul de carbon pe aceeași cale este vehiculat de la organe spre plămâni. Ambele gaze pot fi transportate în două forme: dizolvate în sânge și în formă de compuși chimici. În condițiile obișnuite (temperatura egală cu 37°C, presiunea parțială a oxigenului în alveole - cu 100 mm Hg) cantitatea de oxigen dizolvat în sânge este de circa 0,3 ml oxigen/100 ml sânge sau 15 ml în debitul cardiac de minut, în timp ce organismul necesită 250 ml oxigen/min în repaus. Or practic unica cale de asigurare a țesuturilor cu oxigen este transportul în formă de compuși chimici în asociere cu hemoglobina. Dioxidul de carbon este transportat în formă dizolvată, în formă de carbohemoglobină și bicarbonați.

Oxigenul este transportat din plămâni în circulația mare în formă de compus chimic cu hemoglobina pe cale convectivă - perfuzia sanguină a circulației mari. Hemoglobina reprezintă o performanță a evoluției transportului oxigenului prin următoarele proprietăți: solubilitatea în apă, fixarea oxigenului molecular la presiunea de 100 mm Hg (condițiile în plămâni), cedarea cvazicompletă la presiunea oxigenului de 40 mm Hg (condițiile în țesuturile circulației mari), capacitatea de a săvârși un mare număr de cicluri asociere - disociere pe parcursul vieții eritrocitului (circa 4 luni).

Hemoglobina este o cromoproteidă, care constă din tetramerul proteic - globina atașată la protoporfirina ce conține ionul de fier bivalent, de care se fixează oxigenul sau dioxidul de carbon. La adulți hemoglobina este reprezentată de hemoglobina adultă HbA (engl., adult hemoglobin), care constituie 95% din toată hemoglobina circulantă. Molecula HbA constă din 2 lanțuri polipeptidice alfa și două - beta. La făt hemoglobina este reprezentată prin hemoglobina fetală HbF (engl., fetus hemoglobin), care conține 2 lanțuri alfa și două gama. Până la săptămâna 34 de viață intrauterină toată hemoglobina este în formă de HbF, apoi treptat începe sinteza de HbA, care înlocuiește completamente pe cea fetală către luna a 4 postpartum. Hemoglobina fetală are o afinitate mai mare față de oxigen, ceea ce permite extragerea lui din sângele mixt ce scaldă vilozitățile corionului.

Masa moleculară a fiecărui monomer de hemoglobină este egală cu 16.000, iar a hemoglobinei tetramere - cu 64.500. Cvazitotalitatea de hemoglobină este concentrată în eritrocite, ceea ce păstrează vâscozitatea

sângelui relativ mică - circa 6 comparativ cu apa. (Calcululele demonstrează, că dacă toată hemoglobina din eritrocite ar fi suspendată liber în plasmă, vâscozitatea acesteia ar crește enorm, făcând imposibilă circulația sângelui prin capilare). Închistarea hemoglobinei în eritrocite o protejează de eventuala filtrație prin filtrul renal. Conținutul de hemoglobină în sânge constituie cca 120 - 160 g/litru de sânge, iar cantitatea totală de hemoglobină în sânge este de cca 750g, ceea ce asigură necesitățile în oxigen atât în repaus, cât și la efort fizic extremal.

Hemoglobina formează mai multe forme și compuși chimici după cum urmează din tabelul 6.

Tabelul
34.6.

Caracteristica compușilor principali ai hemoglobinei

Compusul	Valența fierului hemic	Asociația cu și radicali
Hemoglobina redusă (deoxigenată), Hb	Fe ²⁺	-
Oxihemoglobina (oxigenată), Hb(O ₂) ₄	Fe ²⁺	O ₂
Methemoglobina	Fe ³⁺	-
Carbohemoglobina, HbCO ₂	Fe ²⁺	CO ₂
Carboxihemoglobina, HbCO		CO
Hematina, HbOH	Fe ³⁺	-
Hemina, HbCl	Fe ³⁺	Cl ⁻

Asocierea oxigenului la hemoglobină rezultă formarea compusului Hb(O₂)₄, deoarece patru atomi de fier din molecula hemoglobinei leaga patru molecule de oxigen. Prin urmare, 1 moleculă gram de hemoglobină cu masa de

64.500 g leagă patru molecule gram de oxigen cu masa de 128 g sau cu volumul de 89,6 litri. (Conform legii lui Avogadro 1 moleculă-gram de orice gaz ocupă un volum de 22,4 litri). Or 1 gram de hemoglobină leagă 1,4 ml de oxigen, iar capacitatea maximală de fixare a oxigenului de către sânge este de circa 200 ml/litru sau 1000 ml pentru volumul total al sângelui circulant. Această valoare constituie capacitatea oxigenică a sângelui.

Proprietățile unice ale hemoglobinei sunt reflectate de curba de disociere a oxihemoglobinei - procentul de hemoglobină oxigenată în funcție de presiunea oxigenului. Remarcabil este faptul, că această dependență nu este lineară, ci are o formă specifică sigmoidală cu următoarele particularități: saturația aproape totală a hemoglobinei cu oxigen are loc la presiunea acestuia de 100 mm Hg (condițiile din sângele capilarelor alveolare). În intervalul de presiuni a oxigenului de la 100 și până la 60 mm Hg oxihemoglobina nu disociază, iar procentul saturației rămâne aproape același (90%). Astfel hemoglobina poate fi saturată chiar și la presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar egală doar cu 60 mm Hg, iar în aceleași intervale de presiune (100 - 60 mm Hg) oxihemoglobina reține oxigenul și nu disociază. Coborârea abruptă a curbei (și deci disocierea oxihemoglobinei) se observă la presiunea oxigenului de 40 mm Hg, adică în condițiile tipice pentru țesuturile circulației mari, unde este necesară cedarea oxigenului. Proprietățile susnumite ale hemoglobinei formează și un mecanism de autoadaptare și anume: cu cât mai intens decurge metabolismul tisular, cu atât mai joasă este presiunea oxigenului în țesuturi și, prin urmare, cu atât mai intensă va fi disocierea oxihemoglobinei. Or capacitățile hemoglobinei asigură asocierea optimală cu oxigenul în condițiile existente în capilarele circulației mici și disocierea optimală a oxihemoglobinei în condițiile existente în capilarele circulației mari.

34.4.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor transportului oxigenului și a dioxidului de carbon.

Transportul *oxigenului* este influențat de factorii, care modifică proprietățile hemoglobinei și curba disocierii oxihemoglobinei: pH, $p\text{CO}_2$, temperatura, structura hemoglobinei.

Acidoza (creșterea concentrației ionilor de hidrogen) în hipoxie sau la efort fizic (acidoza metabolică) micșorează afinitatea hemoglobinei față de oxigen și facilitează cedarea oxigenului de către oxihemoglobină (devierea curbei de disociere spre dreapta). Din această cauză în țesuturi în condiții acidotice oxihemoglobina disociază la concentrații de oxigen mai ridicate decât 40 mm Hg, ceea ce mărește randamentul utilizării oxigenului, mărește diferența arterio-venoasă de oxigen și ameliorează metabolismul oxidativ, inhibând pe cel anaerob. Pentru schimbul de gaze în plămâni acidoza are un impact negativ, deoarece devierea curbei disociației hemoglobinei spre dreapta împiedică asocierea oxigenului de către hemoglobina și deci arterializarea sângelui. Și doar datorită reacției cu sistemul tampon bicarbonat ionii de hidrogen se asociază la anionul bicarbonat HCO_3^- formând acidul carbonic care este scindat de carboanhidrază până la apă și dioxidul de carbon exhalat în alveole în vasele pulmonare acidoza diminuează și astfel se restabilesc și capacitățile hemoglobinei de a asocia oxigenul.

Alcaloza are un efect contrar: curba disocierii oxihemoglobinei deviază spre stânga, facilitând asocierea oxigenului în circulația mică, dar împiedicând disocierea oxihemoglobinei în țesuturile circulației mari la presiunea obișnuită a oxigenului de 40 mm Hg.

Hipercapnia (acidoza respiratorie) influențează disocierea oxihemoglobinei prin creșterea concentrației de ioni de hidrogen, care se formează la disocierea acidului carbonic și este similară cu cea descrisă mai sus pentru acidoza metabolică. Însă, spre deosebire de acidoza metabolică, hipercapnia are acțiune diametral opusă în țesuturi și în plămâni: în timp ce în țesuturi acumularea dioxidului de carbon facilitează disocierea oxihemoglobinei și cedarea completă de oxigen, în circulația mică, datorită eliminării dioxidului de carbon din sânge în alveole și micșorării concentrației acestuia are loc restabilirea afinității față de oxigen și arterializarea normală a sângelui. Se mai presupune, că dioxidul de carbon ar avea și o acțiune directă, micșorând afinitatea hemoglobinei față de oxigen. Or hipercapnia crează condiții optimale pentru disocierea oxihemoglobinei în circulația mare, însă împiedică asocierea oxigenului în vasele pulmonare.

Hipertermia generală sau locală (de ex., în mușchii scheletului la efort fizic) micșorează afinitatea hemoglobinei față de oxigen cu devierea curbei spre

dreapta și cedarea mai completă a oxigenului. La hipotermie curba de disociere a oxihemoglobinei deviază spre stânga, afinitatea către oxigen crește, ceea ce reține cedarea oxigenului, micșorează diferența arterio-venoasă (arterializarea sângelui venos), antrenând chiar hipoxia tisulară. (Acest efect explică colorația roșie a pielii la frig).

Anomaliile sau compuşii neobişnuţi ai hemoglobinei influenţează esenţial proprietăţile acestuia.

Hemoglobina fetală (HbF) spre deosebire de cea adultă (HbA), are o afinitate mai mare față de oxigen și prin urmare face mai dificilă cedarea oxigenului în țesuturi.

Formarea **methemoglobinei** la oxidarea fierului bivalent din hemoglobină în fier trivalent induce incapacitatea hemoglobinei de a asocia oxigenul, antrenând astfel hipoxia.

Monoxidul de carbon, fiind mai competitiv decât oxigenul, formează cu hemoglobina un compus stabil, greu dissociabil (**carboxihemoglobina, HbCO**), care ulterior împiedică asocierea cu oxigenul, provocând de asemenea hipoxia.

Alte forme de hemoglobină patologică, care se întâlnesc în talasemie, anemia falciformă de asemenea modifică nefavorabil capacitățile de fixare - cedare a oxigenului.

Anemia – micșorarea concentrației și cantității totale de hemoglobină în sânge, rezultă micșorarea capacității oxigenice totale a sângelui.

Transportul convectiv al oxihemoglobinei este asigurat de perfuzia circulației mici (funcția ventriculului drept) și a circulației mari (funcția ventriculului stâng). Pe cale convectivă oxigenul parvine la celulele - consumatoare deja peste circa 20 sec.

Din capilarele circulației mari și până la celule oxigenul este transportat dinnou prin difuzie. În țesuturi sunt toate condițiile ce favorizează disocierea oxihemoglobinei și cedarea oxigenului: presiunea joasă a oxigenului (40 mm Hg), presiunea ridicată a dioxidului de carbon (46 mm Hg) și surplusul ionilor de hidrogen. Procesul de disociere a oxihemoglobinei se petrece în timpul aflării eritrocitelor în capilare - 2-3 sec. În acest răstimp oxihemoglobina cedă circa 25% din tot oxigenul, pe care îl conține (conținutul oxigenului în sângele arterial este egal cu 200 ml/litru de sânge, în sângele arterial - 150 ml/l;

diferența arterio-venoasă care corespunde consumului tisular de oxigen constituie 50 ml/litru de sânge).

Aprovizionarea țesuturilor cu oxigen este influențată de mai multor factori: concentrația de hemoglobină în sânge, capacitatea acesteia de a asocia oxigenul, capacitatea oxigenică a sângelui (cantitatea de oxigen într-o unitate de volum de sânge), debitul sanguin al organului, capacitatea de disociere a oxihemoglobinei. Prin acești factori și are loc ajustarea aprovizionării organismului cu oxigen la necesitățile actuale.

Din cauzele ce dereglează transportul oxigenului fac parte: anemiile, membranopatiile, enzimopatiile eritrocitare, hemoglobinopatiile, insuficiența circulatorie cardiacă și vasculară.

Cele mai operative din reacțiile adaptative (compensatorii) la hipoxie sunt accelerarea disociației oxihemoglobinei și mărirea debitului sanguin în baza reacțiilor cardiovasculare. Celelalte reacții sunt mai inerte și intervin mai târziu: mărirea volumului sângelui circulant, intensificarea eritropoiezei ș.a.

Oxigenul liber format prin disocierea oxihemoglobinei în capilarele circulației mari pătrunde în spațiul interstițial preponderent pe calea difuziei. (Cantitatea de oxigen transportată prin convecție împreună cu lichidul filtrat din capilare în interstițiu este neglijabil de mică comparativ cu oxigenul difuzionat).

Suprafața totală a capilarelor și venulelor circulației mari este de circa 1000 metri pătrați. Bariera difuzională ce separă sângele de lichidul interstițial este constituită dintr-un strat de endoteliocite cu membrana bazală de diferită structură (poroasă, fenestrată și fisurată) și respectiv de diferită permeabilitate. Spre deosebire de substanțele hidrosolubile, care difuzionează doar prin spațiile intercelulare, cele liposolubile, inclusiv și oxigenul, difuzionează și transcelular.

Forța motrică a difuziei este gradientul de presiune a oxigenului, egal pentru capilarele circulației mari și interstițiu cu circa 55 mm Hg. Pătrunderea oxigenului din interstițiu în celule se efectuează de asemenea prin difuzie.

Transportul dioxidului de carbon.

Dioxidul de carbon se formează pe parcursul reacțiilor metabolice în mitocondrii, de unde difuzionează consecutiv în citoplasmă, lichidul interstițial, iar apoi în sângele capilarelor circulației mari. Difuzia dioxidului de carbon în direcția gradientului de concentrație (presiune) decurge foarte energic grație coeficientului înalt de difuzie. Transportul dioxidului de carbon din capilarele

circulației mari până la plămâni se efectuează pe cale convectivă prin vehicularea sângelui timp de circa 20 sec.

Din toată cantitatea de dioxid de carbon ieșită în sângele capilarelor circulației mari doar 10% rămâne în plasmă în formă dizolvată fizic, în formă hidratată de acid carbonic și în formă asociată cu aminogrupele proteice. Restul 90% de dioxid de carbon trece în eritrocite: 5% din aceasta cantitate rămâne în eritrocite în formă dizolvată fizic (ionul de hidrogen format la disocierea acidului carbonic interceluler este legat de hemoglobina redusă), 21% se asociază cu hemoglobina redusă, formând carbohemoglobina iar restul de dioxid de carbon (circa 64%) este hidratat cu concursul anhidrazei carbonice până la acid carbonic (care de asemenea disociază în ioni de hidrogen și de bicarbonat). (De menționat, ca aceeași enzimă participă și la reabsorbția bicarbonatului în canaliculele renale, și la secreția acidului clorhidric de mucoasa gastrică, și la secreția bicarbonatului de către pancreas). Ulterior anionul HCO_3 iese din eritrocite în sânge, fiind înlocuit cu ionul de clor, care intră din plasmă în eritrocit.

Astfel hemoglobina deoxigenată joacă un rol dublu: pe de o parte acceptă o cantitate de dioxid de carbon, iar pe de altă parte leagă ionii de hidrogen ce se formează la disocierea acidului carbonic. Acceptul ionilor de hidrogen de către hemoglobină accelerează reacția de hidratare enzimatică a dioxidului de carbon și disocierea oxihemoglobinei și, în final, contribuie la difuzia oxigenului din eritrocit și a dioxidului de carbon în eritrocit. Acest rol se evidențiază cert la respirația cu oxigen sub presiune înaltă, atunci, când cantitatea de oxigen dizolvată în sânge este atât de mare, încât satisface în întregime necesitățile organismului, iar oxihemoglobina în capilare nu se deoxigenează, rămânând la 100% de saturatie. Din cauza lipsei hemoglobinei reduse scade brusc transportul de dioxid de carbon și de ioni de hidrogen, concentrația lor crește în țesuturi și în sânge (de ex., surplusul de 5 mm Hg de dioxid de carbon în sânge echivalează cu inhalarea amestecului de gaze cu conținutul de dioxid de carbon egal cu 7%). Or în eritrocitele din capilarele circulației mari au loc reacții chimice cuplate, ce au o importanță esențială în transportul oxigenului, dioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen.

În capilarele circulației mici procesele descrise mai sus decurg în sens opus. Dehidratarea acidului carbonic se efectuează de asemenea cu participarea

anhidrazei carbonice, care are o acțiune reversibilă. Rezultatul final este difuzia dioxidului de carbon din eritrocite în sânge, iar apoi în alveole, iar a oxigenului - invers.

Estimând în linii generale eficacitatea transportului gazelor se poate de constatat următoarele. Debitul total de oxigen cu sângele arterial este de circa 1,09 litri/min/organism, debitul de oxigen cu sângele venos - cu 0,84, diferența arterio-venoasă sau consumul de oxigen - 0,25 l/min/organism (doar cca 23% din oxigenul total din sânge este utilizat de organism).

Debitul venos de dioxid de carbon este egal cu 2,97 l/min/organism, debitul arterial - 2,75, iar diferența arterio-venoasă și delivrarea de dioxid de carbon - cu 0,22 l/min/organism (eficiența transportului este doar de 7%). Coeficientul respirator (raportul dintre dioxidul de carbon format și oxigenul consumat) este egal în mediu cu 0,88 fiind în dependență de substratul ce se oxidează (lipide, glucide sau proteine).

Dereglări esențiale în transportul dioxidului de carbon cu dezvoltarea acidozei severe, chiar fatale, survin în condiții de hiperoxemie.

Dereglările transportului ionilor de hidrogen

Concentrația ionilor de hidrogen în mediul intern al organismului este menținută în mod homeostatic la valoarea pH egală în mediu cu 7,36, ceea ce corespunde reacției slab alcaline a sângelui. Transportul ionilor de hidrogen în condiții fiziologice se efectuează în formă de acid carbonic și în asociație cu hemoglobina redusă. Dereglările transportului și a eliminării din organism a ionilor de hidrogen survin în hipercapnia atmosferică, în dereglările respirației (acidoza respiratorie), dereglările funcțiilor renale (acidoza excretorie) și dereglarea transportului de dioxid de carbon în hiperoxibarie.

Manifestările dereglărilor transportului gazelor sunt hipoxemia, hipercapnia, acidoza..

35. FIZIOPATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

35.1. *Dereglările motivației alimentare*

35.2. *Dereglările masticației.*

35.3. ***Dereglarea secreției salivei***

35.4. *Dereglările deglutiției. Disfagia.*

35.5. *Dereglările secreției gastrice.*

35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric.

35.8. Greața. Voma fiziologică și patologică.

35.9. *Dereglările funcțiilor protective (antiulcer) ale stomacului.*

35.10. *Dereglările funcției pancreasului*

35.11. *Dereglările secreției și evacuării bilei.*

35.12. *Dereglarea funcțiilor intestinului subțire.*

35.13. *Dereglările motilității intestinului subțire*

35.14. *Dereglarea funcțiilor intestinului gros*

35.1. *Dereglările motivației alimentare*

Hipo-anorexia – micșorarea sau lipsa completă a poftei de mâncare.

Etiologia. Hipo- sau anorexia poate fi de origine neurogenă – emoții negative, situații stresante, în unele boli psihice, uneori la fete în perioada pubertală. Din alte cauze fac parte afecțiunile hepatice, avitaminozele, dihidriile, bolile infecțioase cu reacții febrile pronunțate, hiposecreția și hipoaciditatea stomacală, hipotireoidismul. O formă particulară de anorexie se întâlnește la copii în perioada neonatală din cauza suprasaturației copilului cu anumite alimente - alimentare monotonă, nerațională.

Consecințele. Malnutriție, pierdere în greutate, constipație, bradicardie, hipotonie arterială, scăderea temperaturii corpului, disproteinemie, dismetabolisme grave etc.

În cazul în care cauza nu este înlăturată la timp, hiporexia și îndeosebi anorexia provoacă dereglări metabolice brutale uneori incompatibile cu viața.

Hiperorexia - poftă de mâncare exagerată ; *polifagia* - ingerare excesivă de alimente.

Se constată în diabetul zaharat, tumori ale pancreasului endocrin (insulinoma), tireotoxicoză, după o perioadă de subnutriție, hiperaciditate gastrică, nevroze, neurastenie etc.

Bulimia (« foame de lup ») este întâlnită în caz de tumori cu localizare în fosa craniană posterioară, isterie, distonii neurovegetative, distrofii alimentare, rezecția cardiacă stomacale și pierderea senzației de saț. În consecință aceste persoane în timpul mesei ingerează alimente până când apare voma esofagală.

Dizorexia – poftă de mâncare denaturată. Se manifestă prin ingerarea unor substanțe nealimentare (var, cretă cărbune etc.); mai frecvent este întâlnită la gravide, ceea ce, probabil, reflectă insuficiența în organism a unor minerale.

Polidipsia – ingerare excesivă de lichide. Se constată în diabetul zaharat, diabetul insipid, consumul preponderent de alimente solide și semisolide, consumul abuziv de sare de bucătărie, deshidratări severe etc.

35.2. *Dereglările masticației.*

Masticația - proces complex, ce constă în tăierea, fragmentarea, zdrobirea, și triturarea mecanică a alimentelor solide și semisolide în gură, înmuierea, îmbibarea lor cu salivă și formarea bolului alimentar.

Tăierea și fragmentarea hranei este realizată de către incisivi, zdrobirea hranei de premolari, iar triturarea- de către molari.

Etiologia. Masticația se tulbură în malformații bucale (« gură de lup »), anomalii de poziție a dinților și maxilarului, afecțiuni dentare (paradontoze avansate, periostite alveolare, pulpite, pioree alveolară etc.), care slăbesc fixitatea dinților. Stomatitele grave bacteriene, toxice, scorbutul asociate cu excitații dureroase reduc timpul de masticație, micșorând astfel eficiența acestui proces. Masticația se dereglează și în cazul deschiderii insuficiente a gurii, în caz de afecțiuni labiale (inflamații acute, plăgi labiale, arsuri, retracții cicatriceale posttraumatice sau postcaustice etc.), contracția mușchilor maseteri (trismus), în tetanos, afecțiuni ale articulației temporo-mandibulare (plăgi, traumatisme, artrite, leziuni sau luxații meniscale etc.). Leziunile căilor nervoase aferente și eferente (paralizii nervului trigemen sau facial și ale centrului deglutiției afectează grav masticația. Tulburarea masticației poate fi consecința unor neuroze avansate, psihopatii etc.

Consecințele tulburărilor masticației. Consecutiv dereglărilor masticației are loc deglutiția unor fragmente alimentare insuficient fărâmițate, care pot leza mecanic mucoasa esofagienă și gastrică. Masticația insuficientă diminuează evacuarea conținutului stomacal.

Procese patologice dentare

Caria dentară- proces patologic, caracterizat prin distrucția progresivă a țesuturilor dentare dure (smalțului, dentinei) cu formarea unui defect în formă de cavitate.

Etiologia. De cele mai dese ori caria este produsă de microorganismele din depunerile dentare, care atacă substanța dură a dinților. O deosebită importanță este acordată microflorei streptococice din grupa A (*Streptococcus mutans*). Rolul etiopatogenetic a microflorei în caria dentară se confirmă prin faptul că la animalele amicrobiene nu se întâlnește caria dentară. Depunerile

dentare, agresiunea microorganismelor sunt favorizate de necores pundera dintre specificul structural și funcțional al aparatului dento-maxilar și caracterul alimentației omului contemporan (hrană bine prelucrată chimic și termic, consum excesiv de glucide, componenții alimen duri – substanțe minerale, aminoacizi, etc.).

Patogenia. Apariția și dezvoltarea cariei dentare este determinată de procesele de la suprafața smalțului ce vin în contact cu hrana și se spală cu salivă. Saliva exercită acțiune protectoare asupra smalțului (curățire și remineralizarea, rol de tampon chimic, acțiune bactericidă). Dereglările secreției salivare contribuie la formarea tartrului dentar, compus în special din poliglicani adezivi, produși ai scindării microbiene a glucozei. Totodată la scindearea glucidelor se formează acizi organici, care dizolvă sărurile minerale din smalț (cristalele hidroxiapatitei). Este dovedit faptul, că dizolvarea sărurolor minerale este precedată de dezintegrarea elementelor organice din smalț (lamelle, membranele prismatice) de către microorganisme. Produsele dezintegrării protidice pot forma complecși, care mobilizează calciul din cristalele hidroxiapatitei din smalț și dentină.

Pe lângă factorii exogeni în patogenia cariei un rol important le revine și factorilor endogeni din pulpă și structurile dentare dure. În tubii dentinuali, unde se află prelungirile odontoblaștilor, ca și în smalț, circulă limfa, care provine din pulpă și asigură hrănirea structurilor dentare.

O anumită importanță în patogenia cariei au modificările distrofice din celulele stratului periferic pulpar – odontoblaști, care în normă asigură troficitatea țesuturilor dure ale dentinei.

Paradontoza – proces inflamator-distrofic al complexului de structuri, ce înconjoară rădăcina dintelui (periodont, osul alveolar, periostul, gingia), manifestată prin rezorbție alveolară, pioree din pungile gingivale, slăbirea fixației dinților și pierderea lor.

Etiologia. Un rol important în etiologia paradontozei îl prezintă supratensionarea emoțională și stările stresante din care cauză a și fost numită «maladie de adaptare». La apariția paradontozei contribuie și reducerea efortului fizic general și masticator, microflora pungilor gingivale, subnutriția, în special carența vitaminelor C și P. Rolul decisiv în dezvoltarea paradontozei aparține factorului neuro-distrofic cât și tulburarea funcțiilor glandelor salivare. În cazul

unei troficități neadecvate țesuturile paradontului pot fi lezate de către enzimele salivare (kalicreina, RNA-ză etc.), cât și de factorii activi eliberați din leucocite. Insuficiența de salivă și microflora contribuie la apariția tartrului dentar care tulbură irigarea cu sânge a țesutului paradontului contribuind astfel la dezvoltarea paradontozei.

Patogenia. Paradontoza este determinată de acțiunea colagenazei bacteriene și celei leucocitare. O anumită importanță au unele tulburări endocrine (hipogonadism, hipotireoz, hiperparatireoz, hipofuncție incretorie a glandelor salivare).

35.3. Dereglarea secreției salivei

Secreția salivară este asigurată de glandele salivare mari - parotide, submaxilare, sublinguale și de glandele accesorii din mucoasa bucală. Glandele salivare mari sunt glande tubulo-acinoase, alcătuite din celule seroase, care secretă o salivă fluidă ce conține amilaza salivară și celule mucoase, producătoare de mucină. Porțiunea numită canal striat din conductele excretoare, formată din celule bogate în mitocondrii și prevăzute la polul apical cu microvilozități, participă la rezorbția unor ioni din saliva primară. Saliva seroasă impregnează alimentele, le înmoaie ; cea mucoasă contribuie la fomarea bolului alimentar prin aderarea particulelor facilitând astfel deglutiția.

Reglarea secreției salivare se face prin mecanisme reflexe. Arcul reflex include calea aferentă (coarda timpanului, nervul glosofaringian și vag), calea eferentă este formată din fibre vegetative parasimpatice și simpatice. Excitarea parasimpatului intensifică secreția unei salive apoase, bogate în amilază. Stimularea simpatică diminuează secreția salivei, care devine vâscoasă, bogată în componenți organici. Centrii nervoși localizați în formațiunea reticulară reglează secreția glandelor submaxilare și sublinguale și cei localizat în bulb - glandelor parotide.

În 24 ore, în funcție de rația alimentară, se secretă de la 0,5 la 1500 ml salivă, care prezintă un lichid transparent, filant prin prezența mucinei, ușor opalescent (grație fragmentelor de celule epiteliale și leucocitelor din salivă). Densitatea salivei variază în funcție de alimentele ingerate între 1,003-1,008 ; ea este hipotonică comparativ cu plasma sanguină. pH –ul salivei este cuprins între 6 și 7 adică ușor acid. Saliva conține 99,4 % apă și 0,6 % reziduu uscat, care constă din substanțe anorganice (sărurile de potasiu și de sodiu sub formă

de cloruri, bicarbonați, fosfați) – 0,2 % și substanțe organice (enzime, proteine, substanțe azotate neproteice, resturi celulare descumate din epiteliu și leucocite) - 0,4 %.. Dintre enzimele salivare cea mai importantă este amilaza care acționează asupra amidonului fiert sau copt și îl descompune în dextrine cu molecule din ce în ce mai mici – amilodextrina, acrodextrina etc. Amilaza salivară este activată de ionii de clor, pH-ul optim de acțiune este de 6,8. La un pH - 4,5, enzima se inactivează. Amilaza își continuă acțiunea în stomac până când bolul devine acid (pH < 4,5).

Către proteinele salivare se referă proteinele plasmatică, imunoglobuline, în special din clasa IgA, și IgM. În afară de IgA serică în salivă se află și IgA secretor formată din două molecule de IgA secretorie.

Lizozimul este o enzimă care hidrolizează lanțurile polizaharidice ale membranei unor bacterii, ceea ce determină acțiunea bactericidă a lizozimei asupra streptococilor, stafilococilor, micrococilor, proteus, brucela etc.

Kallikreina acționează hidrolitic asupra unor glicoproteine plasmatică (kininogeni), eliberând kallidină și bradikinină cu acțiune vasodilatatoare, care intervenind local provoacă creșterea fluxului sanguin necesar în menținerea secreției salivare la un nivel ridicat.

Substanța de creștere parotina este incretată de glanda parotidă. Administrată la iepuri scade nivelul calcemiei, activează calcificarea oaselor, stimulează calcificarea dentinei și formarea matricei smalțului dentar. Urogastronul este factorul de creștere al fibrelor nervoase și epidermusului, care a fost izolat din glandele submaxilare și din ganglionii lanțurilor simpatice ale unor rozătoare și omului. Injectată șoarecilor nou-născuți produce creșterea numărului și taliei neuronilor din ganglionii simpatici, fără a influența creșterea ganglionilor senzitivi.

Hipersalivația (sialoreea, ptialismul) – secreția abundentă de salivă peste 2 l în 24 ore.

După origine poate fi:

a) fiziologică- la ingerarea alimentelor uscate și semiuscate, iritarea receptorilor bucali cu fum de tutun sau gumă, la copiii mici în timpul erupției dinților, la gravide, în deosebi când sarcina este însoțită de grețuri, poate fi reflex condiționată. Secreția salivară este intens stimulată de către colinomimetice (pilocarpină, fizostigmină);

b) patologică- în diferite afecțiuni ale tractului digestiv și ale glandelor anexe (leziuni gingivale și dentare, stomatite toxice provocate de intoxicații cu metale grele (Pb, Hg, Bi) sau cu metaloizi (I, As), proteze dentare rău adaptate, angine, flegmoane amigdaliene, neoplasme bucale sau linguale, afecțiuni gastroduodenale (spasm cardiac, ptoze gastrice, ulcere, cancer gastric, parazi toze intestinale etc.), afecțiuni hepatice (ciroze, colecistite cronice, diskinezii biliare, etc.). Hipersecreția salivară se constată și în inflamația urechii medii cu iritarea corzii timpanice. Sialoreea apare în unele afecțiuni neurologice cum ar fi tabesul, paralizia bulbară, epilepsie, traumatisme craniene, boala Parkinson, sindromul (AOP) - (adipozitate, oligomenoree, tumefiere parotidiană), în disfuncțiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări stresorice etc.)

Consecințele sialoreei depind de faptul, dacă saliva secretată în exces este înghițită sau se scurge din gură. În cazul, în care pacientul înghite saliva apar tulburări ale digestiei stomacale din cauza neutralizării sucului gastric de către saliva cu pH ridicat. În cazul în care saliva se scurge din gură (tulburări de deglutiție, paralizii bulbare, flegmoane periamigdaliene etc.), survin leziuni labiale, cutanate, uneori deshidratări cu acidoză excretorie, hipovolemii severe.

Hiposalivația - scăderea până la sistare completă a secreției salivare (hiposalie până la asialie), cu uscăciune consecutivă a mucoasei bucale (xerostomie). Hiposalivația poate fi:

a) fiziologică – la bătrâni, în legătură cu involuția glandelor salivare, în anumite stări emoționale (anxietate, frică), la ingerarea alimentelor lichide și semilichide. La unele femei în menopauză se instalează o xerostomie tranzitorie, caracterizată prin diminuarea lentă a secreției salivare, uneori însoțită de modificări similare ale secreției lacrimale, glandele fiind nereceptive la administrarea pilocarpinei; la administrarea medicamentelor parasimpaticolitice – atropinei, care provoacă hiposalivație prin mecanisme nervoase centrale;

b) patologică - în deshidratări severe, transpirații abundente, diaree profuze, vomă incoeribilă, poliurie, în febră, stări cașectice etc. Edemele și pleureziile provoacă hiposalii prin micșorarea volumului lichidelor extracelulare. Parotidite toxice exogene (intoxicații cu Pb, Hg, Cu etc.), sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.), infecțioase nespecifice, sau specifice alergice la fel provoacă hiposalivație. Stomatitele grave provoacă uneori

încetarea completă a secreției salivare („achilie bucală”), același efect fiind observat și după radioterapia tumorilor cervicale, după tratamentul inițial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare.

Consecințele sunt: masticăție și deglutiție anevoioasă, uscăciune în cavitatea bucală, activarea florei patogene (ca urmare a scăderii conținutului de lizozimă), gingivite, eroziuni, ulcerății bucale, candidoză, carie dentară, parotidite etc. Tulburările în formarea bolului alimentar și în deglutiție sunt urmate de leziuni faringo-esofagiene, tulburări ale digestiei gastrice și ale tranzitului intestinal.

35.4 Dereglările deglutiției. Disfagia.

Deglutiția prezintă un proces complex constituit dintr-o secvență rigid ordonată de reflexe, grație cărora conținutul bucal străbate faringele și esofagul ajungând în stomac. Procesul deglutiției are loc de 500-1200 ori pe zi, din care de 50 ori în timpul somnului și numai de 200 ori în timpul meselor. Fiecare deglutiție având durata de câtevai secunde, constă din două etape:

etapa voluntară sau bucală constă în împingerea bolului alimentar din cavitatea bucală în faringe; în cazul alimentelor solide este precedată de masticăție și insalivarea particulelor alimentare, desprinderea unui fragment din conținutul bucal cu limba și formarea bolului alimentar, care este adus pe suprafața postero-dorsală a limbii în „poziție pregătitoare.

Procesul deglutiției începe cu închiderea orificiului bucal prin contracția orbicularului buzelor, masticăția se oprește, mandibula este stabilizată prin contracția fasciculelor posterioare ale temporalului, respirația este sistată. Vârful limbii apasă pe bolta palatină înapoia incisivilor superiori prin contracția milohioidenilor, porțiunea bazală a limbii retractată se ridică de asemenea înspre palatul dur, prin contracția mușchilor hiogloși și stilogloși, iar maseterii se contractă, aducând în contact arcadele dentare. Astfel, bolul alimentar, situat pe fața dorsală a limbii, este comprimat și împins dinainte înapoi, prin contracția musculaturii intrinseci a limbii, iar istmul buco-faringian se lărgeste prin ridicarea vălului palatin și relaxarea musculaturii stâlpilor vălului, permițând bolului să treacă în faringe. Această etapă este declanșată și susținută de către stimulii alimentari - mecano-, chemo- și termoreceptorii situați la nivelul mucoasei cavității bucale;

etapa reflexă sau faringiană este extrem de scurtă (0,1 secunde). Stimularea receptorilor buco-faringieni de către bolul alimentar declanșează o serie de reflexe coordonate de centrul bulbar al deglutiției, care închid căile respiratorii și bolul alimentar nu poate lua decât calea esofagului.

Tulburările deglutiției- disfagia poate interesa atât etapa bucală, cât și cea faringeală.

Etapa bucală poate fi tulburată în afecțiuni inflamatorii buco-linguale acute sau subacute însoțite de senzații dureroase, pronunțate; abscese dentare, glosita, tuberculoză sau luesul lingual, angine, abscese periamigdalene, hiposalivație pronunțată etc. Neoplasmele linguale produc grave dereglări ale deglutiției prin limitarea motilității limbii sau prin blocaj mecanic, la fel ca și anomaliile congenitale ale limbii și îndeosebi ale palatului dur („gura de lup”), leziunile palatinale distructive luietice sau neoplazice, care provoacă dificultăți în inițierea deglutiției și refluxuri nazale.

Deglutiția se tulbură în afecțiuni ale musculaturii masticatorii, miasteniei grave în legătură cu tulburările transmiterii impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare, leziuni periferice sau centrale, ale nervilor cranieni (V, VII, IX și X.) care coordonează deglutiția. Cele mai grave tulburări ale deglutiției le provoacă paralizia vălului palatin de origine neurotică sau centrală, paralizia bulbară, abscese sau tumori bulbare. Leziunile acute ale istmului orofaringian (postcaustice) sau consecințele lor tardive (stenoze) provoacă dificultăți de trecere a bolului alimentar din gură în faringe.

Etapa faringiană a deglutiției se tulbură în inflamațiile acute faringiene, stenozele cicatriceale, abscese reci retrofaringiene, prezența corpi străini, spondilitele cervicale tuberculoase, tumorile benigne sau maligne ale faringelui care mecanic tulbură deglutiția. Leziunile nervoase centrale (dereglări cerebrovasculare, parkinsonismul, siringomielia și poliomielita bulbară etc.) ce diminuează forța de contracție a constrictorului faringian și face imposibilă inițierea unei contracții peristaltice, care trece conținutul faringian în esofag. În aceste cazuri vălul palatin nu se poate ridica normal și lichidele înghițite refluiază pe nas.

Abolirea reflexelor de apărare, laringiene, în caz de narcoză, intoxicații cu barbitu rice, morfină, în come uremice, hepatice, diabetice etc., permite

pătrunde în căile respiratorii a conținutului faringian cu consecințe foarte grave.

Mobilitatea laringelui în timpul deglutiției este esențială pentru desfășurarea normală a timpului faringian de deglutiție, de aceea procesele patologice ce imobilizează laringele, (carcinoame laringiene sau tiroidiene, infecții cronice - lues, tuberculoză etc.) împiedică ascensiunea lui sub baza limbii în timpul cât bolul alimentar străbate laringele, provocând grave alterări ale procesului deglutiției

35.5. Dereglările secreției gastrice.

Stomacul prezintă un segment dilatat al tractului digestiv superior unde are loc depozitarea alimentelor, imbibarea lor cu suc gastric, prelucrarea chimică și mecanică și transformarea într-o suspensie neomogenă foarte acidă (chim gastric) evacuat mai apoi ritmic în duoden. Cidul clorhidric și enzimele gastrice, în special pepsinele, pregătesc chimul alimentar pentru digestia intestinală finală.

Absorbția gastrică este minimă deoarece celulele mucoasei intacte sunt impermeabile pentru majoritatea componentelor chimului gastric (complexe macromoleculare proteice, polizaharide, toxine microbiene, alți compuși macromoleculari), îndeplinind astfel doar funcția de barieră. Excepție fac apa și unii electroliți, precum și unele substanțe liposolubile pentru care mucoasa este permeabilă în ambele direcții (de ex., etanolul). Substanțele hidrosolubile (glucoza, acizii aminați, urea, Na^+ , K^+ , Fe^+ , gazele etc.) se resorb din stomac în cantități neglijabile.

Digestia diverșilor constituenți alimentari în stomac nu este finală. Astfel scindarea amidonului, începută în cavitatea bucală sub acțiunea amilazei salivare, continuă și în stomac până când pH-ul conținutului gastric nu scade sub 4,0. Digestia proteinelor are loc sub influența pepsinei, ce devine activă doar la pH-ul gastric sub 3,0 și dezintegrează celulele musculare și fibrele conjunctive. Pepsina scindează fragmentele polipeptidice de diverse dimensiuni, eliberând nu mai mult de 15% din azotul aminic. Prin urmare marea majoritate a proteinelor întregi este evacuată în duoden, unde sunt scindate până la produși finali sub acțiunea enzimelor proteolitice pancreatice și intestinale. Digestia lipidelor în stomac este foarte redusă, deoarece lipaza

gastrică este activă doar la un pH 6-7 și inactivă în mediu acid. Emulsiile naturale și artificiale sunt fragmentate de către HCl și pepsină în picături mari de grăsime dificil digerabile. Acțiunea lipazei gastrice scade odată cu creșterea numărului atomilor de carbon din structura acizilor grași, de aceea hidroliza grăsimilor, în care predomină acizii grași cu lanț lung, este neglijabilă la adulți și redusă la copii. Grăsimile nedigerate, solide sau lichide, plutesc în conținutul gastric evacuându-se mai apoi din stomac după ceilalți constituenți ai chimusului.

Funcția secretorie a stomacului.

Sucul gastric prezintă un amestec de apă, electroliți și proteine plasmatică împreună cu multiple elemente celulare ale mucoasei gastrice. Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 ore este de aproximativ 1200-1500 ml cu variații dependente de dietă și alți factori ce pot influența secreția gastrică. Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau transparent, în funcție de cantitatea și calitatea mucusului, izotonic, cu densitatea de 1001-1010, pH 0,9-1,2, constituit în proporție de 99,4% din apă și 0,6% substanțe anorganice (HCl, NaCl, KCl, fosfați de calciu și magneziu etc.) și organice (enzimele proteolitice, lipolitice, lizozimul, ureaza, renina, factorul antianemic intrinsec).

Controlul fiziologic al secreției gastrice cunoaște trei faze:

faza cefalică asigură o secreție moderată cu rol în pregătirea digestiei; este realizată prin mecanisme reflex condiționate și reflexnecon condiționate (la excitarea receptorilor bucofaringieni de către alimentele prezente în cavitatea bucală, masticăție și deglutiție) ;

faza gastrică constă din două componente:

componenta reflex necon condiționată, mediată de inervația vagală cu stimularea secreției acide;

componenta umorală – efectuată de gastrină, acetilcolină și histamină;

faza intestinală inhibă secreția și motilitatea gastrică prin enterogastronul secretat de mucoasa duodenală la contactul cu chimul gastric acid.

Hipersecreția gastrică și hiperclorhidria

Hipersecreția gastrică asociată cu hiperaciditate poate fi provocată de unii constituenți alimentari, care intensifică producerea gastrinei – stimulator umoral al secreției gastrice (cafeina, etanolul, sărurile de calciu, aminoacizii).

Hiperclorhidria este caracteristică pentru sindromul Zollinger-Ellison – tumoare gastrinoproducătoare, localizată în pancreas (65-75%), sau alte organe de vecinătate.

Hipergastrinemia provoacă două efecte sinergice:

hiperstimularea celulelor stomacale parietale cu hipersecreție hiperacidă; majorarea numărului de celule secretoare parietale.

La rândul său, excesul de HCl inhibă secreția de gastrină, ceea ce prezintă un mecanism protectiv contra acțiunii agresive a hiperacidității. La pH egal cu 2,0 secreția gastrinei se stopează și totodată crește secreția mucusului alcalin, bogat în bicarbonați (pH 7,36), iar mucoasa gastrică absoarbe ionii de hidrogen. Refluarea în stomac a conținutului duodenal bogat în bicarbonați la fel participă la neutralizarea clorurii de hidrogen. De menționat, că acest mecanism este redus de spasmul piloric provocat de hiperaciditatea gastrică, ceea ce conduce la chimostază gastrică, pirozis, eructație, uneori vomă. În condiții de hiperaciditate gastrică evacuarea chimului gastric în duoden se efectuează în porții mici, însăși chimul alimentar este minuțios prelucrat mecanic și chimic, din care cauză digestia și absorbția intestinală este excesivă, reziduul mecanic al bolului fecal este redus ca volum și insuficient stimulează peristaltismul intestinal, ceea ce rezultă tranzit intestinal lent, constipații frecvente.

Hiposecreția și hipoaciditatea. Anaciditate. Aclorhidrie. Achilie.

Aclorhidria este absența totală a HCl în sucul gastric și este asociată de anaciditate stomacală – pH stomacal la valori neutre. Achilia stomacală este lipsa completă a HCl și a enzimelor în sucul stomacal.

Aclorhidria se întâlnește sub două forme:

a) *aclorhidrie falsă* ca rezultat al hipersecreției neparietale de mucus și bicarbonați, care neutralizează aciditatea stomacală;

b) *aclorhidrie adevărată*, rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc.; se întâlnește în cazul distrofiei masive a masei celulare parietale, gastritelor atrofice, cancerului gastric difuz.

Cauzele aclorhidriei sunt modificările atrofice sau degenerative ale mucoasei stomacale, în special ale celulelor parietale a glandelor fundice întâlnite frecvent în gastritele cronice atrofice, formele infiltrative ale cancerului gastric, avitaminoze, anemii, în stomacul operat, afecțiuni hepatice etc.

În lipsa HCl pepsina rămâne neactivă, ceea ce face imposibilă scindarea preliminară a proteinelor în stomac, iar mai apoi și scindarea și absorbția lor în intestin. În final survine maldigestia și malabsorbția proteinelor. Anaciditatea, hipoaciditatea stomacală favorizează colonizarea excesivă a tractului gastro-intestinal cu floră bacteriană, inclusiv și patogenă, care intensifică procesele de fermentare și putrefacție în stomac asociate cu dereglări dispeptice esențiale. Evacuarea chimului gastric în duoden este accelerată, pilorul rămânând permanent întredeschis. Chimul gastric prelucrat insuficient mecanic și chimic irită mucoasa intestinală, intensifică peristaltismul intestinal, accelerând pasajul conținutului intestinal cu maldigestie, malabsorbție. Se instalează sindromul diareic cu steatoree, hipovitaminoze, tulburări metabolice, dizechilibru hidroelectrolitic, deshidratarea organismului, mai târziu subnutriție, pierderea masei corporale.

35.6. Dereglările tonicității și motilității stomacului.

Hipertonusul și hiperkinezia stomacală se constată în gastrite hipertrofice și ulcer gastroduodenal asociate de obicei cu hipersecreție și hiperclorhidrie. Procesul inflamator în mucoasa stomacală mărește excitabilitatea plexurilor intramurale, îndeosebi a celui submucozal, cu efect vagal exagerat, motilitatea stomacală este crescută. Radiologic stomacul are forma “de cârlig” cu volum redus. Undele peristaltice sunt adânci, rapide și frecvente.

Hipotonia și hipokinezia stomacală se întâlnește în gastrită atrofică, gastroptoză, conținut sporit de grăsimi în alimente, poate fi constituțională la persoanele astenice, în sedentarism cu un regim alimentar monoton ce inhibă activitatea motorie a stomacului. Poate fi rezultatul hipersecreției intestinale a peptidelor intestinale vasoactive și gastroinhibitoare, secretinei. Se manifestă prin refluxul conținutului stomacal în esofag și pirozis.

Sindromul postalimentar precoce - dumping. Sindromul dumping deseori prezintă o consecință a gastrectomiei parțiale. În perioada postoperatorie acest sindrom în cca 50% cazuri poartă un caracter tranzitoriu, ameliorându-se progresiv, și numai în 10% din cazuri reprezintă o problemă postoperatorie serioasă. Manifestările precoce pot coexista cu hipoglicemia postalimentară tardivă. După vagotomie cu antrectomie sau operație de drenaj incidența sindromului dumping este apreciată între 14-35%. Extinderea rezecției și tipul anastomozei favorizează apariției sindromului dumping, acesta fiind de trei ori

mai frecvent după anastomoză Billroth II. De regulă, sindromul dumping apare la 3-4 săptămâni după intervenție și durează câteva zile sau săptămâni, rareori durata acuzelor este de luni sau chiar ani de zile.

Factorul inițiator al acestui sindrom constă în dereglarea funcției pilorice ca consecință a rezecției sau operației de drenaj, ceea ce permite evacuarea rapidă a alimentelor în segmentul jejunal proximal și declanșarea unui șir de reflexe cardiovasculare, vasomotorii și gastro-intestinale. În mod normal, sfincterul piloric reglează pasajul gastroduodenal și previne încărcarea hiperosmolară a segmentului duodeno-jejunal. În caz de gastrectomie cu anastomoză gastrojejunală se înlătură sfincterul piloric, ceea ce contribuie la influxul rapid de lichide hipertone în jejun, distensie jejunală cu declanșarea reflexelor vegetative, filtrarea rapidă prin osmoză a lichidului intravascular în lumenul intestinal și hipovolemie cu hemocontrație.

Un alt mecanism patogenetic posibil constă în eliberarea substanțelor vasoactive (serotonina, bradikinina), care conduc la apariția fenomenelor vasomotorii. Alți factori importanți în patogenia sindromului dumping pot fi hipokaliemia postalimentară și hiperglicemia postalimentară timpurie.

Sindromul dumping se manifestă prin hipovolemie cu un șir de reacții vasomotorii manifestate prin hipotensiune arterială, tahicardie, uneori sincopă, transpirație, paloare, eritem (datorită eliberării serotoninei), dureri în regiunea epigastrică, grețuri, vărsături și diaree. Aceste manifestări apar peste câteva minute după alimentație și dispar peste 20-60 de minute. În marea majoritate a cazurilor au tendința de a se ameliora spontan sau sub influența reglementării alimentației.

Refluxul gastroesofagal. Mai frecvent prezintă o manifestare a dereglărilor tonicității și motilității stomacului sau se întâlnește ca variantă de normă la sugari și chiar la adulți, manifestându-se prin tranzitul retrograd al conținutului gastric în esofag.

Drept cauză principală a refluxul gastroesofagal servește rezecția chirurgicală a sfincterului esofagian distal, cu alterarea mecanismelor esogastrice antireflux, la care deseori se asociază și incompetența mecanismelor pilorice antireflux.

Se manifestă clinic prin pirozis și regurgitarea unui lichid acru sau amar.

Consecițele refluxului gastroesofagal depind de efectele nocive ale conținutului gastric (HCl, pepsina, săruri biliare și enzime pancreatice), care pot provoca esofagită peptică, ulcer esofagal și chiar stenoză esofagiană și de rezistența mucoasei esofagiene la acțiunea peptică a sucului gastric, asigurată de epiteliul pavimentos stratificat.

Agresivitate pentru esofag prezintă lichidele gastrice refluate. La o concentrație sporită de HCl, pH-ul esofagian poate scădea sub 2 și produce leziuni ale mucoasei. Astfel incidența esofagitei are tendință de creștere la persoanele cu hipersecreție și hiperaciditate gastrică.

Prezența în lichidul refluat cu un pH 2,0 a pepsinei mărește la maximum activitatea proteolitică și respectiv agresivitatea acestuia. Sărurile acizilor biliari la fel potențiază efectele nocive ale acidului clorhidric și pepsinei, deoarece măresc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene pentru H⁺. Un rol nociv au, probabil, și enzimele pancreatice.

Factorii protectori sunt multipli și foarte eficienți. Rezistența epiteliului esofagian este relativ redusă, pe când straturile profunde ale peretelui esofagian sunt mult mai rezistente, ceea ce explică incidența relativ mică a ulcerelor și a perforațiilor esofagiene. Secrețiile esofagiene la fel sunt reduse, din care cauză capacitatea lor de neutralizare a acidității gastrice este mică, în schimb, mucoasa esofagiană, la fel ca și cea gastrică, este impermeabilă pentru H⁺, ceea ce prezintă un important mecanism protector.

Constituenții salivari, bicarbonatul și polizaharidele sulfatate, neutralizează HCl și, implicit, inactivează pepsina, îndeplinind astfel un important rol protector. Un alt mecanism de apărare, extrem de util, constă în micșorarea timpului de contact al mucoasei esofagiene cu lichidul refluat prin mecanisme fiziologice de epurare, în special prin intensificarea undelor peristaltice secundare, care întorc rapid în stomac lichidele refluate. Importanța acestui mecanism de protecție s-a dovedit prin faptul, că la pacienții cu esofagită de reflux de regulă sunt prezente și anomalii a motilității esofagului distal din cauza unor afecțiuni ca scleroza sistemică progresivă, neuropatia diabetică etc., situații în care contracțiile esofagiene sunt slabe și insuficiente ca mecanisme de epurare.

Mecanismele morfofuncționale gastroesofagiene antireflux dețin un rol fundamental în realizarea competenței sfincterului esofagian distal, în condițiile

existenței unui gradient de presiune pozitiv de-a lungul joncțiunii gastro-esofagiene. În cadrul acestor mecanisme se atribuie o importanță mai mare factorilor de rezistență mecanică, printre care menționăm: unghiul cardio-esofagian, ligamentul freno-esofagian, ligamentele mării tuberozități ale stomacului, mecanismul diafragmatic de valvă, rozeta formată de faldurile mucoasei gastrice, presiunea paraesofagiană a segmentului intraabdominal etc. Cercetările recente atestă, că rolul principal în prevenirea refluxului gastroesofagian aparține sfincterului esofagian, reprezentat la om de o zonă de 2,5 cm situată la joncțiunea eso-gastrică. Această zonă, neindividualizată anatomic, în condiții de repaus se manifestă printr-o contracție tonică ce asigură în normă o presiune de 12-30 mm. Hg, superioară presiunii abdominale, care se opune refluxului.

Refluxul gastroesofagal idiopatic, este atribuit unei tulburări primare a competenței sfincterului esofagian distal. S-au evidențiat 3 tulburări funcționale ale acestui sfincter și anume:

- incompetența sfincteriană în condiții bazale, datorită unor tulburări ale proprietăților funcționale ale mușchiului circular al sfincterului;
- scăderea presiunii sfincterului esofagian distal;
- printr-un mecanism încă necunoscut.

Refluxul gastroesofagal secundar poate fi întâlnit atât în normă cât și în unele stări patologice cum ar fi sclerodermia, după intervențiile chirurgicale efectuate pe cardiac (cardioplăstică), gastrectomiile polare superioare, vagotomia tronculară, neuropatia diabetică și alcoolică determină afecțiuni ale sistemului vegetativ cu tulburări motorii esofagiene uneori incompetență esofagală distală.

Sarcina, în deosebi ultimul trimestru, în 30-50% din cazuri este însoțită de pirozis, reflux gastroesofagal datorită hipotoniei sfincterului esofagian distal.

Manifestările refluxului gastroesofagal sunt pirozismul însoțit de dureri retrosternale. De obicei ingestia de alcaline duce la dispariția pirozismului. Regurgitația de lichid acru sau amar în cavitatea bucală, însoțită de tuse, poate provoca aspirația lichidului.

35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric.

Întârzierea evacuării gastrice cu stază consecutivă este cea mai frecventă manifestare a tulburării motricității gastrice în legătură cu disfuncția tonusului

și peristaltismului gastric sau prezenței unui obstacol funcțional sau anatomic la nivelul pilorului.

Cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor motorii a stomacului este vagotomia chirurgicală. Toate tipurile de vagotomie afectează motilitatea gastrică. Întârzierea evacuării conținutului stomacal poate fi provocată și de alți factori cum ar fi durerea intensă (colică renală sau biliară), intervențiile chirurgicale sau traumatismele abdominale, leziunile inflamatorii (pancreatita, apendicita, peritonitele etc.). Același efect pot avea și dereglările hidroelectrolitice în diabet, afecțiuni hepatice, insuficiență renală cronică, boli ale sistemului nervos central (tumori cerebrale, poliomielită, tabes.) etc.

Disfuncții motorii gastrice sunt prezente în ulcerului gastric cu diverse localizări: localizarea acestuia la nivelul corpului gastric conduce la întârzierea evacuării gastrice a chimului solid, în timp ce lichidele se evacuează normal.

Tulburările motilității gastrice cu stază consecutivă, împreună cu tulburările secretorii și refluxului duodeno-gastric, dețin un rol important în apariția și evoluția ulcerului gastric.

Obstrucția mecanică a pilorului la fel poate provoca dificultăți în golirea stomacului. În perioada neonatală obstrucția pilorică este consecința hipertrofiei stratului circular al musculaturii regiunii pilorice și a îngroșării fibroase a submucoasei - stenoza hipertrofică a sugarului. Afecțiunea se manifestă prin vărsături în jet după alimentare, ceea ce conduce la tulburări hidroelectrolitice și denutriție. Cauza hipertrofiei nu este încă precizată. Se presupune, că aceasta ar fi reacția compensatorie la o disfuncție a musculaturii antrale. La adult stenoza pilorică este consecința ulcerului gastric sau duodenal, a cancerului gastric, a cicatrizării leziunilor provocate de substanțe caustice, a aderențelor extrinseci, neoplasmelor infiltrative (mai ales din pancreas), a leziunilor inflamatorii.

Stenoza pilorică se manifestă prin dureri, adesea calmate prin vărsături abundente, cu un conținut abundent de lichide, uneori cu alimente ingerate la prânzul precedent. Aceste vărsături produc deshidratare, hipokaliemie, alcaloză excretorie, hiperazotemie. În faza de atonie stomacul dilatat este incapabil de a se contracta, radiologic arată ca o pungă imensă, atonică, plină cu lichid și reziduiuri alimentare.

Refluxul duodeno-gastric deseori apare în legătură cu incapacitatea sfincterului piloric de a împiedica fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac, ceea ce poate avea un rol important în patogenia gastritelor cronice și a ulcerului gastric. Fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac poate fi și consecință a ulcerului gastric ca rezultat al contracției duodenale nesincronizată cu contracția antrală, sau în cazul contracțiilor duodenale rapide. Dintre componenții agresivi ai conținutului duodenal capabili de a altera mucoasa gastrică fac parte sărurile biliare, enzimele pancreatice.

35.8. *Greața. Voma fiziologică și patologică.*

Greața – senzație specific umană fără o definiție precisă, termenul având un sens fiziopatologic, psihologic, literar.

Etiologia. Există o serie de factori ce pot provoca această senzație cum ar fi stimularea labirintică, amintirile neplăcute, durerea etc.

Patogenie. Deseori greața este asociată cu hipersalivație, lăcrimare și alte fenomene vegetative (amețeli, midriază, tahicardie, respirație profundă, frecventă și neregulată). În același timp are loc reducerea peristaltismului gastric, tonusul duodeno-jejunal crește, favorizând refluxului duodeno-gastric. Astfel are loc acumularea conținutului duodeno-gastric în corpul și fundul stomacului, menținută prin apariția unei contracții la nivelul incizurii angulare. Aceste contracții precedează expulzia, fiind de fapt niște mișcări respiratorii spasmodice și abortive cu glota închisă, caracterizate prin divergența mișcărilor inspiratorii ale musculaturii toracice și ale diafragmului față de contracțiile expiratorii ale musculaturii abdominale. În cursul acestor mișcări porțiunea pilorică a stomacului se contractă, iar cea proximală se relaxează. Astfel conținutul stomacal este orientat în sens retrograd.

Voma - evacuarea forțată a conținutului gastrointestinal pe cale bucală. Poate purta un caracter fiziologic, protectiv sau patologic.

Voma protectoare. Semnificația protectivă constă în înlăturarea din tractul digestiv a substanțelor nocive de origine endo- sau exogenă. Poate fi întâlnită în caz de intoxicații alimentare sau la acumularea excesivă a produșilor toxici în organism în insuficiență hepatică, renală, administrarea unor medicamente etc.

Voma patologică este consecința unor tulburări motorii, metabolice, nervoase sau a obstrucției ale tractului digestiv la diferite niveluri. Deși factorii

etiologici care pot produce vărsături sunt multipli, răspunsul emetic este declanșat prin reflexe ce se centralizează în trunchiul cerebral, actul vomitiv fiind un fenomen somato-visceral integrat.

Patogenia. Voma include un complex secvențial de fenomene neuromusculare, care pot fi reproduse experimental. La animale stimularea electrică a regiunii bulbare induce voma, iar distrugerea acestei regiuni face ca animalul să devină refractar la stimulii emetici. Astfel s-a constatat, că centrul de coordonare al vomei se află în bulb în porțiunea latero-dorsală a lui, formațiunea reticulară, în vecinătatea centrilor respiratori, vasomotori, salivari și ai defecației, nucleii cu care centrul emetic realizează conexiuni neuronale. Stimularea centrului emetic bulbar se produce uneori prin creșterea presiunii intracraniene, traumatisme craniene, tumori cerebrale, meningite. Vărsăturile produse prin iritarea directă a centrului bulbar nu sunt precedate de grețuri, iar participarea mușchilor voluntari este modestă -vărsături în get.

Majoritatea vărsăturilor sunt produse reflex prin impulsuri declanșate de la nivelul unor zone receptoare, de unde stimulii ajung pe căi aferente la centrul bulbar al vomei.

Impulsurile emetice au trei zone de origine:

1. zona declanșatorie chemoreceptorie (Chemoreceptive Trigger zone-CTZ) din vecinătatea centrului vomei, situată la nivelul planșoului ventriculului IV ; această zonă este stimulată direct de către substanțele prezente în sânge sau licvor (insuficiența renală cronică cu uremie, acidoza diabetică, substanțe toxice exogene și unele medicamente ca apomorfina, digitala, citostaticele), iar distrucția acesteia abolește răspunsul emetic central. Tot acest centru mediază și vărsăturile din cadrul chinetozeilor;

2. receptorii din organele interne (tractul gastro-intestinal și glandele anexe, arborele biliar, cordul, rinichii și ureterele, organele genitale, peritoneul) la iritarea mecanică sau chimică. Experimental acest mecanism poate fi reprodus prin administrarea orală a sulfatului de cupru, care posedă o puternică acțiune emetizantă prin excitarea receptorilor periferici din tractul gastrointestinal;

3. structurile nervoase suprabulbare (lobul central frontal, diencefalul etc.), care mediază acțiunea unor stimuli psihogeni (emoții, dureri, discuții despre subiecte neplăcute, imagini disgrațioase, vederea sângelui, mirosuri dezagreabile), impulsurile labirintice (răul de mare, de avion, etc.).

Căile eferente sunt somato-viscerale, fiind reprezentate în special de nervii frenici (inervează diafragma), nervii spinali (mușchii intercostali și abdominali), nervii cranieni (musculatura faringelui, vălului palatin etc.), nervii pneumogastrici (faringe, laringe, esofag, cardia, stomac etc.) și nervii simpatici.

Voma este asociată cu hipersalivația, dilatația pupilară, transpirație, tulburările de ritm cardiac, inversarea peristaltismului intestinal, defecație.

Consecințele vomei. Vărsăturile, indiferent de mecanismele prin care se produc, determină pierderea conținutului gastro-intestinal, compus din alimente și secreții digestive. În cazul vărsăturilor masive și repetate, se produc pierderi hidro-electrolitice severe, care se reflectă asupra constantelor electrolitice și acido-bazice.

Hipokaliemia este consecința aportului alimentar scăzut precum și a pierderilor secrețiilor digestive cu conținut bogat în potasiu. Pierderea potasiului induce deplasări ionice secundare. Pentru compensarea hipokaliemiei are loc afluxul K^+ din celulă, iar în locul lui în celulă se acumulează H^+ ceea ce, împreună cu alte mecanisme, contribuie la instalarea alcalozei metabolice.

Depleția de potasiu asociată cu alcaloza tulbură reabsorbția renală a Na^+ și K^+ , majorând eliminările cu urina ale ambilor ioni. Pierderea de Na^+ activează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron, care accentuează și mai mult pierderea renală de potasiu, la rând cu intensificarea absorbției sodiului în tubii distali. În caz dacă acest cerc vicios se menține timp îndelungat, survin modificări morfologice tubulare renale asemănătoare celor întâlnite în nefropatia kaliopenică.

Alcaloza se realizează prin mecanisme multiple. Pierderea sucului gastric cu concentrație mare a H^+ , reducerea volumului extracelular și hipopotasemia, cu deplasarea intracelulară a H^+ , sunt principalii factori care generează alcaloza metabolică. Depleția de sodiu se datorează pierderilor digestive la care pe parcurs se asociază pierderile renale. Consecințele depleției de sodiu sunt hiponatriemia, hipotensiunea arterială, micșorarea volumului sanguin, hemoconcentrația și activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Nivelul reninei și aldosteronului plasmatic crește, în timp ce sensibilitatea față de mediatorii presori scade. Debitul sanguin renal și filtrarea glomerulară scade, crește conținutul de creatinină în sânge.

35.9. Dereglările funcțiilor protective (antiulcer) ale stomacului.

Ulcerogeneza gastrică și duodenală.

Boala ulcerpoasă prezintă autodigestia mucoasei de către pepsina proprie în prezența clorurii de hidrogen ca consecință a dezechilibrului dintre factorii care agresează mucoasa și factorii protectivi, cu funcție de contracarare a agresiunii.

Factorii agresivi:

- a. hipersecreția clorhidropeptică
- b. infecția locală cu bacteriile din grupa *Helicobacter pylori*
- c. factori condițional agresivi

Factorii protectivi:

- a. stratul neactiv de mucus și bicarbonați
- b. stratul de celule epiteliale ale stomacului și de enterocite care produc activ mucină și bicarbonați
- c. patul microcirculator a mucoasei gastroduodenale.

Hipersecreția de acid clorhidric este factorul patogenetic principal în ulcerogeneza gastro-duodenală, care poate avea loc în mai multe cazuri:

– creșterea numărului de celule parietale determinată de mecanism genetic autosomal dominant, hiperpepsinogenemia, hipersecreției de gastrină;

– hipertonusul vagal asociat cu debitul bazal foarte crescut de acid clorhidric, ce poate fi anulat prin administrarea anticolinergicilor sau prin vagotomie;

sensibilitatea crescută a celulelor parietale față de gastrină sau stimuli vagali;

hipergastrinemia (de ex., în sindromul Zollinger-Ellison);

stimularea exagerată observată la bolnavii cu ulcer duodenal;

excesul de pepsină, enzimă proteolitică activitatea optimă a căreia este la un pH de 2-3,3;

- hiperpepsinogenemia 1 mai mare de 130 mg/litru (pepsina 1 este cea mai agresivă și are cea mai mare activitate mucolitică); pepsina 1 constituie un marker genetic cu transmitere autosomal dominantă exprimată prin hiperaciditate, creșterea concentrației serice a ei și gastrită superficială;

– dereglarea concordanței dintre secreția sucului gastric acid și a conținutului duodenal alcalin.

– dereglarea compoziției învelișului mucos al epiteliului stomacal – micșorarea conținutului de mucoglicoproteide, care contribuie la procesele reparative în mucoasă; aceste

mucoglicoproteide, numite surfactant gastric, acoperă cu un strat subțire mucoasa stomacală și o protejează de factorii agresivi.

Helicobacter pylori (HP) constituie un factor de agresiune bacterian, care intervine în ulcerogeneza gastrică și duodenală. HP reprezintă o specie microbială adaptată la mediul acid și la particularitățile mucoasei gastrice pe care o colonizează, inclusiv și insulele de metaplazie gastrică din esofag, duoden. Pătrunde în organism pe cale orală cu alimentele și, mai frecvent, cu apa.

HP posedă flagele ce îi permit motilitatea și pătruderea prin stratul de mucus. Se atașează specific la structurile lipidice din membranele celulelor mucoasei gastrice. Factorii de patogenitate constituie enzimele și citotoxinele pe care le secretă. Enzimele patogene sintetizate și eliberate de HP sunt ureaza (scindează ureea care se elimină prin mucoasa gastrică generând amoniu cu rol inhibitor asupra ciclului acizilor tricarboxilici și metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice; atmosfera de amoniu din jurul germenului are rol protector pentru el prin inducerea pH-ului alcalin), fosfolipaza A și proteaza (digeră mucusul și membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice și duodenale),

Citotoxina vacuolizantă prezentă la 65% din HP duce la formarea de vacuole în celulele mucoasei. Tulpinile izolate de la bolnavii cu ulcer duodenal sunt toate secretante de citotoxină vacuolizantă.

HP produce ulcerul prin acțiunea directă asupra celulelor mucoasei gastrice și duodenale, urmată de un proces inflamator, cât și prin declanșarea secreției agresive clorhidropeptice.

Inflamația mucoasei gastrice se produce la acțiunea toxinelor citopate și este întreținută de mediatorii inflamatori potenți, cum este factorul activator plachetar, leucotriena B₄ și fosfolipaza A₂. Acești mediatorii sunt puternic chemotactici și citotoxici, induc migrarea neutrofilelor și monocitelor în mucoasa gastrică antrală, generând leziuni inflamatorii active. Abundența de neutrofile și monocite accentuează leziunile mucoasei prin generarea radicalilor liberi de oxigen.

Mecanismul ulcerogen indirect al HP constă în creșterea secreției clorhidropeptice. Bolnavii cu UD, HP⁺ prezintă hipergastrinemie, care implică hiperaciditate.

Drept factori condițional agresivi sunt considerați lipaza și bila. Bila conține acizi biliari (AB), soluții hipertone a diferitor complexe chimice, acidul oleic, care posedă acțiune alterantă asupra mucoasei stomacale. În caz de refluxuri frecvente a bilei în regiunea antrală a stomacului pot surveni leziuni a stomacului. Refluxul duodeno-gastric al acizilor biliari produce „gastrita de reflux biliar”, entitate caracterizată prin eroziuni gastrice multiple și sângerare difuză. Mecanismul ulcerogen se datorează efectului detergent al AB (acidul dioxicol, acidul chenodioxicol și acidul colic), iar isolecitina ce se formează din lecitină sub acțiunea bacteriană la fel are efect mucolitic pronunțat.

Ca factori condițional agresivi exogeni pot servi prepartele antiinflamatoare nesteroidice, steroide, etanolul, nicotina etc. Nicotina și alți componenți ai fumului de țigară provoacă vasoconstricție la nivelul patului microcirculator al mucoasei gastrointestinale micșorând astfel rezistența ei la acțiunea factorilor agresivi și implicit inhibă procesele reparative. Totodată nicotina diminuează secreția bicarbonaților de către pancreas care la fel micșorează protecția mucoasei gastroduodenale față de factorii ulcerogeni.

La apariția ulcerului gastroduodenal predispun și unele maladii cronice cum ar fi afecțiunile pulmonare, ciroza hepatică, insuficiența renală etc. În afecțiunile pulmonare se instalează acidoza sistemică, respectiv și a peretelui stomacal. În ciroza hepatică, insuficiența renală scade gradientul pH-lui dintre lumenul stomacal și celulele epiteliale din cauza intensificării retrodifuziunii ionilor de H⁺ în mucoasă. Diminuarea factorilor de apărare constituie al doilea mecanism patogenetic al ulcerogenezei.

Protecția mucoasei gastrice și duodenale de factorii agresivi reprezintă rezultatul final al unor mecanisme complexe de tip fiziologic și anatomic care sunt capabile de a proteja mucoasa gastroduodenală de agresivitatea soluției de HCl secretate în concentrații excesive.

Stratul neactiv de mucus și bicarbonați prezintă prima linie de protecție. Acesta prezintă bariera mucobicarbonică sub forma unui strat ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2-0,5 mm și acoperă cca 98% din suprafața internă a stomacului și duodenului. În stomac mucusul este secretat de către celulele mucipare, iar în duoden - de celulele mucipare și glandele Brunner.

Funcția esențială a mucusului este protecția mucoasei gastroduodenale prin formarea unui strat de gelatinizat și foarte viscos care împiedică retrodifuziunea ionilor de H^+ . Mucusul mai are și funcția de lubrifiere a mucoasei. În plus pe suprafața lumenală a mucusului se găsește un strat fin de fosfolipide, iar în stratul de mucus există micelle de fosfolipide cu proprietăți hidrofobe, ceea ce împiedică dizolvarea factorilor alteranți și agresivi ce sunt în marea lor majoritate hidrosolubili. Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină și secretină și de inervația colinergică.

A doua linie de protecție gastrică este situată la interfața dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice și fața internă a stratului de mucus și prezintă secreția continuă a anionilor de HCO_3^- , asigurând astfel la acest nivel un pH 7 comparativ cu pH 2 în lumenul stomacului și 5 la suprafața stratului de mucus.

Secreția de ioni HCO_3^- în mucoasa gastrică se efectuează de către celulele mucipare, iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliș. Ionul bicarbonic se formează intracelular sub acțiunea anhidrazei carbonice, care catalizează reacția dintre CO_2 (product al metabolismului local) și H_2O . Debitul gastric bazal de HCO_3^- este de 400 mEq/oră. Stimularea nervoasă a secreției de bicarbonat se face prin stimulul vagal, iar local prin prostaglandina E2 și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

Astfel mucoasa stomacală își întreține funcțiile sale protectoare prin următoarele mecanisme:

- 1) concentrează și reține ionii de HCO_3^- la suprafața celulelor parietale în stratul neactiv, împiedicând astfel difuziunea de mai departe a lor în lumenul stomacului;
- 2) preîntâmpină contactul celulelor de acoperiș cu pepsina și lipaza gastrică; tapetează particulele proaspete de hrană, numai ce înghițite, protejând astfel învelișul stomacal de acțiunea deteriorantă a alimentelor aspre;
- 3) parțial neutralizează ioni de H^+ cu ajutorul glicoproteinelor încărcate negativ și a peptidelor mucoasei;
- 4) încorporează bacteriile, nimerite în lumenul stomacului și a duodenului.

Linia a treia de protecție a epiteliului stomacal și a duodenului este asigurată de către patul microcirculator sanguin. Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanțe nutritive și regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete HCO_3^- și mucus. În timp ce creșterea secreției gastrice intensifică vădit circulația sanguină locală și, respectiv, protecția ei față de factorii agresivi, scăderea acidității sucului stomacal micșorează afluxul sanguin local și mucoasa mai vulnerabilă față de acțiunea factorilor agresivi.

Protecția celulară a epiteliului gastric este asigurată de acidul arahidonic în calitate de substrat pentru sinteza prostaglandinelor PG_s și leucotrienelor. Aceste substanțe sunt capabile de a stimula producerea de HCO_3^- și a mucusului, sporesc microcirculația în mucoasa gastroduodenală, oprimă difuzia retrogradă a ionilor de H^+ din lumenul stomacal în celulele epiteliale, stimulează restituirea epiteliului lezat. La fel, PG_s intensifică filtrația capilaro-interstițială, ceea ce contribuie la diluarea substanțelor toxice în țesuturile peretelui stomacal, asigurând astfel încă un mecanism de protecție a mucoasei stomacale.

Acțiune similară o au și alți factori endogeni (glutathionul, monooxidul de azot) și exogene (antacidele, preparatele de bismut etc.).

35.10. Dereglările funcției pancreasului

Secreția pancreatică. Rolul sucului pancreatic este esențial în digestie. În 24 ore se secretă cca 1500 - 4000 ml suc pancreatic incolor, apos, cu o densitate invers proporțională debitului secretor între 1007-1012, izotonic și cu pH egal cu 7 - 9. Compoziția cationică a sucului pancreatic este constantă: Na^+ - 139-143 mEq/l, K^+ - 6-9 mEq/l, Ca^{2+} - 1,7-2,3 mEq/l, în schimb, compoziția anionică este foarte variabilă. În perioada secretorie HCO_3^- este ionul cel mai abundent, atingând concentrații până la 140mEq/l, ceea ce explică alcalinitatea sucului pancreatic. Concentrațiile HCO_3^- și ale Cl^- variază în sens invers în funcție de debitul secretor, dar suma celor 2 ioni este constantă și aproximativ egală cu totalul cationilor plasmatici. Rolul esențial al secreției hidro-electrolitice constă în neutralizarea acidității sucului gastric evacuat în duoden.

Enzimele proteolitice, secretate sub formă de precursori inactivi și activate în lumenul intestinal, sunt reprezentate de endopeptidaze (tripsină, chimotripsina A și B, elastază, colagenază, care acționează în mod specific asupra legăturilor peptidice din interiorul lanțului polipeptidic), de exopeptidaze (carboxipeptidaza A și B, aminopeptidazele, cărora le revine rolul de a detașa aminoacizii situați la capătul lanțurilor polipeptidice) și de nucleaze (ribonucleaza, dezoxiribonucleaza, care rup legătura ester fosfat a ribozei sau dezoxiribozei din nucleoproteine).

Tripsina se secretă sub forma proenzimei tripsinogen, activate în condiții fiziologice la contactul cu enterokinaza eliberată microvilozitățile enterocitelor. Reglarea activității duodenale a tripsinei este controlată și de formarea sau disocierea unui complex între tripsină și o-proteină inhibitorie (inhibitorul Kazal), secretată concomitent cu tripsina de către pancreas.

Chimotripsina se secretă de asemenea sub formă de proenzimă - chimotripsinogenă, activată de tripsina activă.

Colagenaza este enzimă proteolitică elaborată de pancreas, care hidrolizează cca 3% din legăturile peptidice ale colagenului la nivelul prolinei, hidroxiprolinei și glicinei. Enzimă este secretată sub formă inactivă și este activată de tripsină.

Elastaza este elaborată de către pancreas sub formă de proelastază, activată în duoden de către tripsină și enterochinază. Elastază are importanță decisivă în descompunerea fibrelor elastice.

Enzimele lipolitice pancreatice sunt reprezentate de lipază, fosfolipază (lecitinaza) și colesterolesteraza. Lipaza, secretată sub formă activă, acționează doar asupra lipidelor emulsionate, în ordine descrescândă asupra tri-, di- și monogliceridelor, hidrolizând de preferință legăturile ester primare în prezența sărurilor biliare și a calciului. Acțiunea lipazei depinde de natura acizilor grași din componența lipidelor atacate. Viteza de hidrolizare este maximă pentru acizii grași cu 4 atomi de C. Paralel cu alungirea lanțului de C activitatea lipazei diminuează, stabilizezându-se în lanțurile cu peste 12 C. Hidroliza atinge stadiul de digliceride sau de monogliceride, care vor forma ulterior miceliile complexe. Lipaza este mai activă în mediu alcalin, dar pH-ul său optim de acțiune variază cu substratul. Activitatea lipazei pancreatice este foarte mare,

o singură moleculă de enzimă poate hidroliza pe minut 300 000 molecule de substrat.

Enzimele glicolitice pancreatice sunt reprezentate de amilază, care scindează amidonul în dextrine și maltoză. Amilază este elaborată la nivelul granulelor zimogene ale celulelor acinoase, fiind secretată în forma activă. Ea hidrolizează legăturile 1-4 α -glucozidice ale polizaharidelor (amidon și glicogen), acționând atât la mijlocul cât și la extremitățile lanțurilor, fiind deci concomitent endo- și exoamilază. Acțiunea optimă a amilazei pancreatice este la pH 6,5-7,2.

Cauzele tulburărilor secreției pancreatice sunt următoarele: rezeția gastrică cu gastroenteroanastomoză, insuficiența de secretină în caz de aclorhidrie, duodenite, inhibiția funcțională neurogenă a pancreasului (vagotomie, intoxicație cu atropină), leziuni alergice ale pancreasului, intoxicații cu fosfor, plumb, mercur, cobalt, infecții (tifosul abdominal, paratiful, tuberculoză); tumori pancreatice, obturarea sau compresionarea ductului pancreatic.

Rezeția gastrică cu gastroenteroanastomoză oprimă secreția acidă a stomacului și a secretinei - hormonul responsabil de secreția hidro-bicarbonată a pancreasului.

Vagotomia diminuează sensibilitatea mucoasei intestinale la excitanții fiziologici alimentari, diminuează descărcările de secretină consecutiv hipo- sau anacidității gastrice.

Tulburările secreției pancreatice pot fi determinate de reducerea masei parenchimului secretor prin atrofie și scleroză acinocanaliculară. Aceasta poate avea loc în utodigestia glandulară prin activarea anormală a enzimelor în pancreas, urmată de leziuni inflamatorii acute, cu necroză și hemoragii parenchimotoase (pancreatite acute), sau de leziuni inflamatorii subacute repetate, care determină distrugerea progresivă a parenchimului exocrin și înlocuirea lui cu țesut conjunctiv (pancreatitele cronice).

Insuficiența sucului pancreatic are impact sever asupra digestiei, care în asemenea cazuri sunt scindate doar parțial de lipaza intestinală. Cea mai mare parte a grăsimilor (60 – 80%) nu se digeră în intestin și se elimină cu masele fecale - steatoree. Reducer sau lipsa tripsinei în suculele pancreatice tulbură și digerarea proteinelor, dar într-o măsură mai mică decât digerarea grăsimilor (30

– 40%), ceea ce determină prezența în masele fecale a fibrelor musculare nedigerate.

În lipsa amilazei pancreatice devine imposibilă digerarea polizaharidelor (amidonului, glicogenului) cu prezența în masele fecale a grăuncioarelor de amidon.

Insuficiența sucului pancreatic influențează consecutiv și absorbția intestinală a grăsimilor, protidelor, vitaminelor. Consecințele finale ale insuficienței pancreatice exocrine sunt maldigestia, malabsorbția și malnutriția.

Autoliza pancreasului prezintă o inflamație necrotică-hemoragică sau edematoasă a glandei. Pancreatita hemoragică prezintă o urgență medicală și necesită tratament intensiv.

Ca factori etiologici pot fi menționați: colelitiaza, stările postoperatorii abdominale, traumatismele abdominale cu sau fără penetrare, ulcer peptic penetrant în pancreas, infecții (febra tifoidă, scarlatină, meningită), hepatita infecțioasă, tumori cu metastaze în pancreas, obstrucția canalelor mari cu paraziți etc.

Veriga principală este ieșirea sucului pancreatic din ducturile pancreatice în parenchimul glandular și activarea precoce a enzimelor proteolitice și lipolitice. Pătrunderea sucului pancreatic în parenchimul glandular se produce prin creșterea permeabilității acinilor sau prin ruperea canalelor excretoare sublobulare și prin ischemie și necroză tisulară.

Leziunea inițială este localizată la nivelul epiteliului canalicular și astfel enzimele secretate trec în interstițiu, provocând inflamație - pancreatita edematoasă. Ulterior, enzimele active produc ruptura barierei acinovasculare, inducând astfel necroza celulară hemoragico-pancreatică. Perturbările vasomotorii (vasoplegie, hipotonie arterială sistemică) sunt întreținute și amplificate de activarea sistemelor kalikreinogen-kalikreină și bradikininogen-bradikinină cu instalarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată, care încheie cercul vicios, agravând leziunile ischemico-necrotice. Eliberarea și activarea tripsinei contribuie la activarea elastazei, fosfolipazei și a lipazei. Elastaza scindează fibrina, insulina și elastina din tunica medie a peretelui vascular, provocând astfel hemoragie. Fosfolipaza A transformă lecitina în izolecitină, care la rândul său determină scindezarea membranelor celulare.

Procesul de difuziune a sucului pancreatic se diferențiază în 5 etape:

- etapa intrapancreatică,
- etapa de difuziune tisulară,
- trecerea enzimelor în circulația sanguină și limfatică,
- etapa toxemiei enzimatice
- încetarea acțiunii patologice a enzimelor.

Din spațiile periacinoase sucul pancreatic are câteva căi de ieșire: canalul excretor, calea hematogenă, limfatică, și mezourile sau spațiile lacunare peripancreatice. Calea canaliculară este blocată de stena și compresia la nivel sub- și intralobulare, de aceea o parte din enzime se resorb în vasele sanguine și limfatice. Parțial sucul pancreatic se poate acumula în interiorul pancreasului sub formă de lacuri interacinoase sau bule gelatinoase subcapsulare. Mai apoi, în urma proteolizei, capsula se rupe și sucul pancreatic se scurge în afara glandei, în cavitatea peritoneală, în sânge. Ajuns în spațiul retroperitoneal sucul pancreatic provoacă steatonecroză hemoragică a straturilor țesutului adipos, atacă rinichii și suprarenalele conduce cu edem congestiv și necroză hemoragică a acestora. În spațiul retroperitoneal sucul pancreatic alterează fibrele nervoase, vasele sanguine, ureterele, coborând până în spațiul Douglas, fosele iliace, mai frecvent cea dreaptă, provocând dureri similare celor din apendicita acută. Sucul pancreatic poate ataca colonul transversal, provocând edem congestiv și chiar necroză, congestie hemoragică a ficatului. Astfel tubul digestiv este interesat în întregime.

Din spațiul retroperitoneal prin hiatusurile diafragmatice sucul pancreatic poate invada toracele mediastinul, provocând pericardită, miocardită, pleurezie hamoragică, microinfarcte ale segmentelor bazale pulmonare.

Un alt factor esențial în patogenia pancreatitei acute este reprezentat de toxemia enzimatică cu lezarea tuturor țesuturilor și viscerelor. La nivelul creierului se întâlnesc aceleași leziuni, caracterizate prin edem, degenerescență mielinică, peteșii, focare hemoragice și malacice, focare de necroză în substanța albă. Encefalopatia pancreatică în cea mai mare măsură explică tulburările neuropsihice ce însoțesc adesea această afecțiune gravă.

Caracteristic pentru autoliza pancreasului este insuficiența circulatorie acută - colaps pancreatic, care evoluează rapid spre starea de șoc, manifestată prin prostrație sau agitație, extremități reci, colaps algid,

transpirații reci și cleioase, puls filiform, hipotensiune arterială. Șocul este agravat de enzimemie, dezechilibrul hidro-electrolitic, toxemie enzimatică și hiperexcitabilitatea nervoasă.

Prognosticul este foarte sever - în forma hemoragică letalitatea variază între 3 și 50% depinzând de terenul preexistent (vârstă, obezitate, diabetul zaharat), instalarea unor complicații etc.

35.11. Dereglările secreției și evacuării bilei.

Hipocolia și acolia.

Bila mărește tonusul și peristaltica intestinală, manifestă acțiune bactericidă asupra florei intestinale patogene, și implicit stopează procesele de fermentație și putrefacție în intestin. Bila participă la digestia parietală prin instalarea condițiilor favorabile de fixare a enzimelor pe membranele „marginii în perie” a enterocitelor. Acizii biliari stimulează capacitățile absorbitive a epitelului intestinal.

Hipocolia este micșorarea, iar acolia – lipsa completă a bilei în duoden.

Hipocolia se instalează în caz de tulburare a proceselor de formare a bilei în ficat – hepatite infecțioase sau neinfecțioase, ciroză hepatică, dischinezia căilor biliare etc., iar acolia - în caz de stopare a trecerii bilei prin căile biliare (obturarea ductului holecist cu calculi, helminti, stenoza cicatrizantă, compresie exterioră de către tumoarea pancreasului etc.).

În insuficiența sau lipsa de bilă au loc dereglări esențiale, preponderent a digestiei intraluminale a grăsimilor și a absorbției lor, pierzându-se cu masele fecale până la 70-80%. Bila este absolut necesară în activarea lipazei pancreatice, la întreținerea mediului alcalin în duoden, asigurând astfel activitatea optimă a celorlalte enzime. În insuficiența de bilă suferă absorbția acizilor grași, proces ce necesită formarea lor în complexe hidrosolubile cu acizii biliari. Respectiv se tulbură absorbția colesterolului, vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), iar indirect și a acizilor aminați, și sărurilor de calciu. În plus are loc diminuarea peristaltismului intestinal, activarea florei patogene, a proceselor de fermentație și putrefacție, acumularea de gaze în intestin, intoxicație generală, maldigestie, malabsorbție, malnutriție. Diminuarea absorbției vitaminei K conduce la sindromul hemoragic. Hipovitaminoza A se manifestă prin uscăciunea tegumentelor și a mucoaselor. La copii hipocolia poate favoriza dezvoltării rahitului.

35.12. Dereglarea funcțiilor intestinului subțire.

Intestinul subțire deține multiple și complexe funcții fiziologice, printre care cele mai importante sunt procesele de digestie și absorbție. Intestinul subțire deține un rol fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii "în perie" și cele intraenterocitare, care hidrolizează oligomerii rezultați din acțiunea enzimelor pancreatice până la stadiul de monomeri.

Procesele de absorbție sunt corelate cu cele digestive și se desfășoară în cea mai mare parte în intestinul subțire. Chimul care trece prin valva iliocecală practic este lipsit de substanțe energogenetice și plastice.

Efectuarea optimă a proceselor de digestie și absorbție necesită contactul conținutului intestinal cu sucurile digestive și propulsia lentă a chimului spre valva ileocecală realizate prin mișcările segmentare, pendulare și peristaltice.

Motilitatea intestinului subțire se manifestă prin mai multe tipuri de mișcări: segmentare, pendulare, contracții peristaltice, mișcări ale viloizităților intestinale și modificări de tonus.

Mișcările segmentare sunt contracții inelare, care împart intestinul în segmente. Seria următoare de inele de contracție produce divizarea în două jumătăți a segmentelor delimitate anterior, în timp ce musculatura circulară ce a fost contractată se relaxează. Mișcările segmentare contribuie la amestecarea conținutului intestinal și la facilitarea absorbției.

Mișcările pendulare sunt considerate ca fiind efectul contracțiilor izolate ale fibrelor longitudinale, asigurând astfel alunecarea anșelor una peste alta, intervenind și în amestecarea conținutului intestinal. Aceste mișcări durează 3-7 secunde și crează în intestin o presiune de 5-15 cm H₂O.

Digestia intralumină este preponderent asigurată de enzimele pancreatice, componenții bilei și factorii specifici intraluminali, deoarece activitatea amilolitică, proteolitică și lipolitică a secreției intestinale provenite din degradarea celulelor intestinale descumate în lumen este extrem de slabă. Rolul digestiv al enterocitelor nu se exercită prin secrețiile intestinale, ci *in situ* la nivelul polului apical enterocitar și al "marginii în perie". Singura enzimă secretată de celulele criptelor Liberchun în lichidul intestinal este enterokinaza, care activează în lumenul intestinal tripsinogenul transformându-l în tripsină.

Suprafața intestinului subțire, mult amplificată prin prezența viloizităților și a criptelor Liberkuhn, este acoperită de enterocite, celule caliciforme,

celule Paneth și celule endocrine aparținând sistemului APUD. Dispozitivul structural specific de la nivelul polului apical al enterocitelor, alcătuit din microvilozități - marginea "în perie", amplifică și mai mult suprafața mucoasei, care ajunge la 200-500 m²

Glandele intestinale secretă un lichid bogat în enzime - suc intestinal, având rolul de a finaliza digestia produșilor intermediari rezultați prin acțiunea enzimelor gastrice și pancreatice, până la constituenți simpli absorbabili de către vilozitățile intestinale. Secreția intestinală este de aproximativ 3000 ml/24 ore, supuse mai apoi absorbiției în cea mai mare măsură. Secreția intestinală are pH de 7,2-7,6, este izosmotic cu plasma și conține Na⁺, K⁺, Ca²⁺ și anionii totali în concentrații constante, similare celor plasmatic. Concentrația HCO₃⁻ în jejun este mai mică decât în plasmă, iar în ileon - mai mare. În lichidul intestinal se mai găsește mucus secretat de către celulele caliciforme, mici cantități de proteine plasmatic și IgA. Majoritatea enzimelor sucului enteric sunt atașate la "marginea în perie" a celulelor mucoase, unde interacționează cu nutrienții. Enterocitele conțin enzime proteolitice, lipolitice, glicolitice. Substanțele proteice descompuse sub acțiunea pepsinei și tripsinei până la peptide ulterior sunt hidrolizate de aminopeptidazele intestinale, care desprinde din lanțul polipeptidic aminoacidul purtător de grupării aminice libere. Dipeptidazele finisează proteoliza prin descompunerea dipeptidelor până la aminoacizi.

În intestin se elaborează și enzime, care continuă descompunerea nucleoproteinelor. Nucleotidele ajunse în intestin sunt transformate sub influența fosfatazei în nucleozide, care la rândul lor sunt descompuse de nucleozidază în baze purinice sau pirimidinice și pentoze (riboză sau dezoxiriboză).

La « marginea în perie » a celulelor intestinale este localizată lipaza intestinală, care are o mare specificitate pentru monogliceride.

Amilaza intestinală are acțiune similară cu cea salivară și pancreatică, maltaza – descompune maltoza în două molecule de glucoză, lactaza desface lactoza într-o moleculă de glucoză și una de galactoză, invertaza (zaharaza) scindează zaharoza într-o moleculă de glucoză și una de fructoză. Nivelul redus de lactază se asociază cu intoleranța față de lapte.

Stimularea vagului sporește secreția intestinală, în timp ce nervii simpatici o inhibă. În perioada digestiei în duoden se eliberează un factor umoral numit enterocrină, ce stimulează secreția intestinală.

Digestia alimentelor ingerate și absorbția produșilor simpli rezultați din acest proces sunt funcții fundamentale ale intestinului subțire. Până a ajunge în duoden alimentele suferă modificări chimice reduse; în stomac este doar începută digestia glucidelor și a proteinelor, aici realizându-se mai ales pregătirea fizică a alimentelor pentru digestia definitivă, care se petrece în intestinul subțire sub acțiunea sucului pancreatic - digestia intralumenală și a enzimelor situate la nivelul membranei enterocitare - digestia membranară.

Studiile histoenzimologice ale mucoasei intestinale și ale microvilozităților au evidențiat prezența unor complexe enzimatic deosebit de active, care pot degrada constituenții alimentari până la produși simpli absorbabili. Aceste enzime, localizate în special la nivelul polului apical al glicocalixului și a "marginii în perie" a enterocitelor din cele 2/3 superioare ale vilozităților, sunt sintetizate de către enterocite și fac parte integrantă din membrana lor. Unele substanțe alimentare, digerate parțial în lumen sub acțiunea enzimelor pancreatice, sunt hidrolizate în continuare de către enzimele de la nivelul apexului enterocitar, în timp ce alte substanțe sunt preluate aproape nedigerate, digestia cărora se realizează completamente de către enzimele de la nivelul "marginii în perie" și al glicocalixului.

Produșii rezultați din acțiunea diverselor hidrolaze digestive mai apoi sunt supuși absorbiției aproape în totalitate în intestinul subțire printr-o membrană complexă, constituită din următoarele straturi: stratul neagitat de lichide, glicocalixul, care acoperă microvili, membrana enterocitară, citoplasma, membranele laterale și/sau bazale enterocitare, lichidele intercelulare, membrana bazală a capilarului vascular sanguin sau limfatic. Stratul neagitat de apă având la om grosimea de cca 1 mm, acoperă suprafața luminală enterocitară și reprezintă o barieră pentru difuziunea unor substanțe dizolvate și a particulelor.

Glicocalixul este constituit dintr-o împâsire de filamente glicoproteice, care se așterne pe fața externă a membranei apicale între și deasupra microvilozităților. Glicocalixul se comportă ca un filtru, în care

continuă procesele de digestie a nutrienților intraluminali, care difuzionează lent spre membrana enterocitară împreună cu hidrolazele intraluminalale.

Transportul intracelular prin membrana enterocitară apicală al lichidelor și substanțelor dizolvate se efectuează prin mai multe mecanisme fizico-chimice : difuziunea pasivă, difuziunea facilitată, transportul activ.

Malsecreția intestinală este provocată de dereglări nervoase centrale și intramurale, în procese inflamatorii (în duodenite, enterite, colite), în ulcerul peptic duodenal.

Malsecreția intestinală se poate asocia cu dereglări motorii, maldigestie și malabsorbție intestinală manifestate prin steatoree, creatoree, malnutriție, hipo- și avitaminoze

Maldigestia intestinală reprezintă tulburarea digestiei intralumenale și/sau parietale, prezentând astfel o componentă a sindromului de malabsorbție.

În alimentație obișnuită glucidele sunt reprezentate predominant de polizaharide (amidon și glicogen – cca 50-60%), dizaharide (zaharoza și lactoza - 30%), monozaharide (hexoze- glucoza, fructoza, și pentoze- riboza, ribuloză, xiloză - restul).

Digestia amidonului începe în cavitatea bucală, continuă în intestinul subțire și se desăvârșește în echipamentul enzimatic al marginii în perie care hidroliziază oligomerii rezultați.

Enzimele amilolitice sunt amilaza salivară și amilaza pancreatică. Amilaza salivară inițiază hidroliza amidonului în cavitatea bucală continuându-și acțiunea și în lumenul gastric fiind, protejată de acțiunea pH-ului acid de însuși amidonul ingerat. Valoarea amilazei salivare în digestia amidonului este mare la nou-născuți, deoarece la ei secreția amilazei pancreatice este mult redusă, și la pacienții cu pancreatită cronică în legătură cu diminuarea debitului amilazei pancreatice. La maturi amilaza salivară deține un rol de pregătire preliminară a amidonului pentru etapele următoare ale digestiei.

Amilaza pancreatică, enzimă cu activitate hidrolitică maximă în digestia macromoleculor glucidice, acționează asupra legăturilor interioare ale amidonului și glicogenului, eliberând amiloza și amilopectina. În continuare, amilaza hidrolizează amiloza în maltoză și maltotrioză, și amilopectina în maltoză și maltotrioză, care se absorb cu un cotransport sodiu – glucoză situat pe marginea în perie a enterocitului. Astfel se realizează o concentrare a glucozei în enterocit.

Unitatea de cotransport a glucozei sau galactozei este cuplată cu dizaharidazele, astfel încât glucoza și galactoza eliberate din dizaharide se absorb imediat prin membrana bazolaterală, proces independent de osmolaritatea în lumen. Fructoza se absoarbe prin difuzie facilitată printr-un canal specific, negăsindu-se nici odată în competiție cu glucoza și galactoza.

Glucoza, galactoza și fructoza captate în enterocit sunt eliberate în capilarele sistemului portal.

Digestia și absorbția proteinelor se efectuează prin digestia luminală, care începe în stomac sub acțiunea pepsinei, care acționează la nivelul legăturilor peptidice între aminoacizii aromatici. Valoarea digestiei gastrice este neînsemnată, eliberând maximum 15% din aminoacizii ingerați. Prin aceasta se lămurește faptul, că persoanele cu aclorhidrie sau rezeție gastrică nu suferă de maldigestie proteică.

Digestia intestinală a proteinelor are loc sub acțiunea proteazelor pancreatice în câteva etape bine delimitate: secreția pancreasului exocrin, digestia intraluminală a proteinelor, care rezultă 30% aminoacizi și 70% oligopeptide compuse din 2-6 aminoacizi, digestia membranară la nivelul “marginii în perie” a dipeptidelor, tripeptidelor și oligopeptide rezultate din digestia intraluminală.

Absorbția aminoacizilor în enterocit se face prin membrana apicală prin difuziune simplă, difuziune facilitată și prin mecanismul mediat prin „cărăuși”, de regulă Na^+ . Transportorii cuplați cu Na^+ sunt în număr de cinci și sunt foarte specializați pentru aminoacizii neutri, bazici și acizi.

Absorbția di- și tripeptidelor se face printr-un transport specializat, prin cuplarea cu transportul H^+ . Aminoacizii, di- și tripeptidele asigură necesitățile plastice ale enterocitului.

Di- și tripeptidele captate în enterocit sunt supuse hidrolizei în spațiul citosolic, în care există o tripeptidază și două dipeptidaze. Tripeptidaza scindează dipeptidul într-un aminoacid și un dipeptid, iar aminodipeptidaza hidrolizează dipeptidele eliberând doi aminoacizi. Hidroliza enterocitară a di- și tripeptidelor desăvârșește digestia proteinelor, transformându-le în aminoacizi.

O parte din peptide evită digestia de către peptidazele citozolice și nimeresc în circulația portală ca peptide intacte. Ficatul și mușchii scheletici le hidrolizează prin peptid-hidrolazele ce se află în membrana lor celulară, dar nu au sistem de transport intracelular. Aminoacizii sunt apoi eliberați în circulația sistemică.

Aminoacizii absorbiți în enterocit și cei proveniți din hidroliza intraenterocitară a di- și tripeptidelor pot fi eliberați în afara enterocitului și prin capilarele din corionul mucoasei intestinale ajung

în circulația portală, sau pot fi utilizați în sinteza de proteine și ca sursă de energie pentru enterocit, care posedă astfel de capacități.

În perioada digestivă aceste necesități se satisfac din aminoacizi absorbiți. În perioadele interdigestive enterocitul captează din sângele capilar aminoacizii necesari, care au transportori specifici aflați în membrana laterobazală în cuplu cu Na^+ .

Principala sursă de energie pentru enterocit este glutamina captată de enterocit în cantități mari. Glutamina constituie aminoacidul de bază folosit ca sursă de energie de toate țesuturile cu capacitate de proliferare rapidă, cum ar fi enterocitele și limfocitele. În perioadele interdigestive glutamina este captată pe membrana bazolaterală de un transportor de N cuplat cu Na^+ .

Digestia lipidelor are anumite particularități. Scindarea moleculelor hidrofobe de lipide necesită transformări fizico-chimice anterior atacului enzimatic: emulsionarea – transformarea lipidelor în picături foarte mici cu o suprafață totală extrem de mare, ceea ce accelerează scindarea și micelizarea – formarea de agregate cu substanțele amfipatice (acizii biliari) cu suprafața externă hidrofilă, care se amestecă ușor cu apa.

În cavitatea bucală lipidele se află în faza uleioasă în formă de picături mari nonemulsionate. În procesul masticăției și amestecul cu salivă are loc emulsionarea parțială a picăturilor de grăsime. Picătura de grăsime emulsionată are la interfața cu mediul apos un strat monolamelar de lecitină și colesterol cu trigliceridele în interiorul veziculei. Trigliceridele sunt atacate de către lipaza linguală secretată de glandele seroase. Lipaza linguală, spre deosebire de lipaza pancreatică, este activă și în mediul acid continuându-și acțiunea sa lipolitică și după ce bolul alimentar ajunge în stomac. Lipaza linguală hidrolizează trigliceridele cu lanț mediu, transformându-le în digliceride și acizi grași, care intră în componența picăturilor emulsionate. La nou-născuți în primul an de viață, la care lipaza pancreatică practic este inactivă, lipaza linguală digeră 40-50% din grăsimile ingerate. Valoarea funcțională a lipazei linguale la adult este minimă, ea poate chiar și să lipsească fără consecințe maldigestive.

În stomac trigliceridele sunt scindate sub acțiunea lipazei gastrice secretată de către celulele fundice principale. În rezultat trigliceridele se hidrolizează eliberând din fiecare moleculă de trigliceridă o moleculă de acid gras neionizat și o moleculă de diglicerid, care vor intra în structura picăturii de grăsime. Valoarea funcțională a digestiei lipidelor în stomac la adulți este neînsemnată, în timp ce la nou-născuți este destul de mare.

În duoden digestia lipidelor este efectuată de acizii biliari și enzimele lipolitice pancreatice.

Absorbția lipidelor prin mucoasa intestinală are loc în trei etape: captarea produșilor de digestie lipidică din lumen de către membrana apicală a enterocitelor și pătrunderea lor în interiorul enterocitelor;

resinteza trigliceridelor, asamblarea lipoproteinelor și livrarea lor în circulație. Micelele complexe formate din acizi biliari, lecitina, colesterol, acizi grași, lisolecitina și monogliceride penetrează membrană apicală a enterocitului, iar acizii grași liberi sunt captați de membrana apicală a enterocitului.

Captarea propriu-zisă se face pentru acizii grași cu lanț lung cu ajutorul unor receptori – proteine din membrana microvilară.

Maldigestia dizaharidelor.

Maldigestia lactozei este cea mai frecventă și se întâlnește sub două forme - congenitală și dobândită.

Dereglarea congenitală a sintezei de lactază se manifestă imediat după naștere, la câteva ore după alăptare, prin diaree. Diarea persistentă conduce la deshidratare, tulburări hidroelectrolitice, pierderea în greutate. În altă formă transmisă autosomal dominant activitatea lactazei diminuează începând de la 5 ani la populația de culoare, iar la europeni - adolescenți și adulți.

Toate afecțiunile mucoasei intestinale, fie prin leziuni enterocitare sau reducerea suprafeței de absorbție sunt însoțite de maldigestia dizaharidelor. Gastroenteritele infecțioase acute se manifestă prin malabsorbția dizaharidelor și diaree, care începe la 1-2 ore după consumul de alimente bogate în lactoză.

Maldigestia amidonului se întâlnește în predominarea în alimene a amidonului cu digestibilitate redusă. Din amidonul ingerat 2-20% nu este scindat chiar și în condițiile unei secreții normale de amilază salivară și pancreatică. Puțin se supune digestiei amidonul din fasolea uscată (21%), cartofi (8,5%), pâine albă (7,3%), porumb (6,6%), pe când amidonul din orez se supune digestiei și absorbției la 99%.

Deficiența izolată de amilază pancreatică este o formă congenitală. Ea trebuie deosebită de întârzierea sintezei amilazei pancreatice în primul an de viață. Criteriile de diagnostic al deficitului de amilază pancreatică este concentrație scăzută de amilază în suc duodenal la adulți.

Maldigestia dizaharidelor are drept consecință acumularea și creșterea concentrației lor în lumenul intestinului subțire, ceea ce duce la creșterea osmolarității conținutului intestinal și extravazarea lichidului intravascular în lumen. Astfel în lumenul intestinal se acumulează un conținut bogat de dizaharide nedigerate și o cantitate mare de apă și electroliți. Concentrația de Na^+ este de 100mEq/l, iar cea de Cl^- ajunge la 80 mEq/l. Astfel o cantitate mare de lichide va trece prin valva ileocecală și va ajunge în colon. Capacitatea absorptivă a colonului este limitată ceea ce și servește ca cauză a apariției sindromului diareic.

Maldigestia congenitală a proteinelor este consecință a insuficienței enzimelor proteolitice pancreatice. Absența izolată de enzime proteolitice se tulbură digestia intraluminală a proteinelor, care se manifestă prin subdezvoltarea fizică, hipoproteinemie, edeme și anemie.

Maldigestia *dobândită* a proteinelor prin deficiența enzimelor proteolitice pancreatice se întâlnește în pancreatita cronică. Se manifestă din momentul în care debitul de enzime scade sub 10-15%. Insuficiența de proteaze pancreatice se poate produce și prin lipsa de stimuli hormonal - insuficiența de secretină și pancreozimină instalată în leziunile enterale, procese inflamatorii și în enteropatia glutenică. Cauză a maldigestiei proteice poate fi inactivarea intraluminală a enzimelor proteolitice de conținutul gastic acid (sindromul Zollinger – Ellison), enterite cu diminuarea proteazelor din „marginea în perie”, în sindromul de “intestin scurt”, în deficitul peptidazelor enterocitare citoplasmatic.

Maldigestia lipidelor poate fi cauzată de numeroși factori:

insuficiența secreției și circulației acizilor biliari (tulburarea ciclului enterohepatic);

- pierderea excesivă din intestin a acizilor biliari care depășește capacitatea sintetică a hepatocitelor, inactivarea fizică și chimică a acizilor biliari (de ex., în condiții acide), transformarea lor în derivați nonabsorbabili și pierderea excesivă a lor, tranzitul intestinal accelerat micșorează absorbția lor;

- insuficiența pancreatică exocrină cu insuficiența enzimelor lipolitice (lipsa pancreoziminei și secretinei;

insuficiența de enterochinază și imposibilitatea activării proenzimelor lipolitice

litiază pancreatică, tumoarea canalului Wirsung sau a capului pancreasului și blocul scurgerii sucului pancreatic în duoden.

Malabsorbția intestinală (sindromul de malabsorbție, SM) reprezintă totalitatea dereglărilor digestiei intraluminală și parietale, captării și transportului enterocitar și livrării în circulația sanguină sau limfatică a unuia sau mai multor produse rezultate din digestia intestinală a nutrienților, mineralelor și vitaminelor. Poate fi:

a) primară (congenitală) - se manifestă în copilărie; b) secundară (dobândită) - consecință a afecțiunilor intestinale, pancreatice, hepatice și altor organe. De menționat, că malabsorbția poate fi atât “pură”, cât și consecutivă maldigestiei, fără dereglări propriu-zise ale absorbției.

Dereglarea izolată a absorbției se întâlnește în enteropatie ischemică, infarct intestinal, enterite acute și cronice, atrofia mucoasei intestinale și micșorarea suprafeței absorbtive, boala Kron cu afectarea duodenului sau jejunului, rezecție intestinală (sindrom de ansă scurtă), tulburări motorii intestinale ce micșorează timpul de contact a chimului alimentar cu mucoasa absorbtivă, obstrucția căilor limfatice intestinale.

Malabsorbția poate fi selectivă (pentru un nutrient) sau totală.

Malabsorbția monozaharidelor de regulă este de origine congenitală. Pe lângă malabsorbția celor trei monoze (glucoza, galactoza, fructoza), poate fi întâlnită și malabsorbția sorbitolului.

Malabsorbția glucozei și galactozei este de origine congenitală, transmisă autosomal recesiv și constă în anomalia sau lipsa sistemului de cotransport corelat glucoză-galactoză-sodiu. Din punct de vedere histopatologic mucoasa intestinală este normală, activitatea dizaharidazelor din “marginea în perie” este normală, absorbția fructozei lafel nu este afectată. Nou-născutul cu atare patologie prezintă diaree severă în prima săptămână de viață și tulburări hidroelectrolitice. Ameliorarea se produce imediat după ce este scos laptele din dietă cu introducerea unui regim alimentar pe bază de fructoză, fără glucoză și galactoză.

Malabsorbția fructozei, care rezultă din digestia zaharozei sau este ingerată în formă liberă cu fructele, conduce la acumularea acesteia în intestin, creșterea osmolarității conținutului intestinal, reținerea lichidului manifestate prin diaree osmotică, intensificarea proceselor de fermentare în prezența microflorei manifestate prin balonări intestinale.

Malabsorbția aminoacizilor de obicei nu provoacă denutriție, deoarece absorbția și hidroliza di- și tripeptidelor în enterocite aprovizionează organismul cu cantitatea necesară de aminoacizi.

Malabsorbția selectivă de aminoacizi (blocarea absorbției alaninei, serinei, asparaginei, glutaminei, valinei, leucinei, isoleucinei, phenil-alaninei, tirosinăci, histidinei, citrulinei) se manifestă prin semne generale, nespecifice - aminoacidurie marcată, lezuini cutanate asemănătoare pelagrei, encefalopatie în legatură cu absorbția produșilor toxici formați prin digestie microbiană a aminoacizilor neabsorbiți. Malabsorbția fiecărui aminoacid are și manifestări specifice. Astfel malabsorbția triptofanului se caracterizează prin întârzierea în creștere, colorare în albastru a scutecelor, hipercalcemie, malabsorbția metioninei - prin convulsii, malabsorbția cisteinei, lisinei, argininei și ornitinei - prin cistinurie și nefrolitiază.

Malabsorbția lipidelor prezintă dereglarea transportului produșilor de lipoliză de pe membrana apicală a enterocitului spre reticulul endoplasmatic neted, unde are loc resinteza trigliceridelor, a lecitinei și esterificarea colesterolului și pot fi oprite sau diminuate în lipsa transportorilor proteici, ceea ce tulbură procesul de asamblare a lipoproteinilor. Steatorea

marcată, tulburările livrării lipidelor în circulația limfatică, polihipovitaminoze, osteoporoza și osteomalacea, anemia megaloblastică și fierodeficientă, modificări distrofice a tegumentelor și unghiilor, edeme hipooncotice, atrofia musculară și insuficiență poliglandulară. reprezintă manifestările comune ale acestei patologii.

Sindromul maldigestie și malabsorbție intestinală – SMMI.

SMMI reprezintă expresia complexă a dereglărilor funcționale intestinale, consecință a interdependenței diverselor funcții și procese digestive.

SMMI survine la tulburarea în parte sau concomitentă a digestiei cavitare intestinale, digestiei parietale și absorbției substanțelor nutritive la nivelul peretelui intestinal.

1. Tulburarea digestiei cavitare intestinale survine în următoarele situații: a) consecutiv modificărilor funcțiilor motorii și secretorii ale stomacului, ce nu permite o pregătire corespunzătoare a chimului gastric și nu asigură condiții duodeno-jejunale de sterilitate relativă. Asemenea circumstanțe se întâlnesc în stomacul operat (în deosebi rezecții cu anastomoze gastro-jejunale), gastrite atrofice, atrofie gastrică, sindromul Zollinger-Ellison, tumori gastrice; b) în insuficiența enzimatică pancreatică cu dereglări în digestia lipidelor, proteinelor, glucidelor; c) la reducerea pool-ului general de acizi biliari, care duce la tulburarea procesului de micelizare a grăsimilor. Această situație poate fi întâlnită în colestază intra- sau extrahepatică (obstacol mecanic), ciroze hepatice (deficit de sinteză a acizilor biliari), afecțiuni ale ileului terminal, unde în normă se absorb acizii biliari, rezecția ileonului – sindromul de intestin scurt cu malabsorbția acizilor biliari, disbioza intestinală, care provoacă deconjugarea și hidroliza sărurilor biliare până la compuși, care nu se supun absorbției.

2. Tulburarea funcțiilor de digestie parietală care survine în următoarele cazuri: a) în afecțiunile mucoasei intestinale care limitează parțial sau global procesele digestive (enteropatii bacteriene, alergice, parazitare, medicamentoase (antibiotice, etanolică etc), asociate de obicei cu leziuni pancreatice și hepatice; b) în enzimopatiile ereditare cu maldigestie și malabsorbție globală sau selectivă de hidrocarburi, aminoacizi, grăsimi, vitamine, electroliți și minerale; c) malformații anatomice; d) tranzit intestinal accelerat.

3. Dereglarea absorbției intestinale și transportului normal al substanțelor absorbite în circulația limfatică și venoasă se întâlnește: a) în afecțiuni intestinale și extraintestinale (boala Crohn, limfoame, cancer, polipi, enteropatia alergică, jejunoleitele ulcerative sau erozive, sprue, sindromul de ansă oarbă, enterita medicamentoasă.

35.13. Dereglările motilității intestinului subțire

Slăbirea peristaltismului intestinal este un fenomen frecvent în cursul tulburărilor funcționale ale intestinului. Aceasta apare în legătură cu lipsa sau acțiunea insuficientă a factorilor mecanici și chimici, care întrețin peristaltismul normal. Slăbirea peristaltismului apare în urma tulburărilor neurogene, de ex., în cazul scăderii excitabilității aparatului receptor al intestinului, precum și în procesele inflamatorii (mai ales cu caracter cronic).

Atonia intestinală se manifestă clinic prin reținerea tranzitului intestinal – chimostază, intensificarea absorbției intestinale cu formarea unui conținut intestinal semiuscat, care la un tranzit foarte redus poate provoca ocluzii (ileus).

Ocluziile intestinale sunt provocate de afectarea primară a motilității intestinale, obturarea lumenului intestinal, dereglări ale macro- și microcirculației intestinale, tulburarea secreției și absorbției intestinale cu acumulare de lichide și gaze în lumenul ansei intestinale ocluzionate, blocul chirurgical, tumoral sau cu cicatrice. Aceste cauze provoacă distensia intestinală cu acumulări intraluminale de gaze, fluido-ionice, bilanț hidroelectrolitic negativ cu hipoosmie extracelulară, tulburări acido-bazice, creșterea presiunii mecanice intraluminale, sechestrări lichidiene extravasculare. Din efectele generale fac parte hipovolemia policetimidă, hemoconcentrația, deshidratare, toxemia, șoc toxico-septic.

Creșterea presiunii intraluminale până la valori peste 20-40 cm col. de apă (normal 2-4 cm apă), provoacă compresia patului vascular arteriolo-capilaro-venular cu dereglări microcirculatorii și ischemice în peretele intestinal, care agravează cu mult consecințele ocluziei.

Durerea este un alt element fiziopatologic ce antrenează o serie de fenomene, care în final contribuie la apariția șocului. Sindromul dureros este continuu, violent și deosebit de pronunțat în caz de strangulare și infarct enteromezenteric, manifestat prin abdomen acut.

Intensificarea peristaltismului se produce în urma diferitelor procese inflamatorii din mucoasa intestinală, precum și în urma excitațiilor mecanice sau chimice, provocate de alimentele grosiere, incoplect digerate, de produsele de dezintegrare, de substanțe toxice. Deseori tulburările motorii apar în urma perturbării funcției sistemului nervos și a sistemului endocrin. Astfel intensificarea peristaltismului se constată în cazul unor emoții puternice, sentimente de groază. Undele de contracții apar pilorului și a duodenului și se propagă spre intestinul gros.

Intensificarea peristaltismului accelerează deplasarea conținutului intestinal pe traseul intestinului subțire, reduce digestia și resorbția, accelerează evacuarea himusului în intestinul gros, unde se crează hiperosmolaritate cu filtrația abundentă a lichidului intravascular și în sumă survine diareea. Diareea este provocată direct prin intensificarea peristaltismului intestinului gros de excitanții proveniți din himusul nedigerat. Prezența nutrienților în conținutul intestinului gros intensifică procesele de fermentație și de putrefacție, iar produsele acestora (indolul, scatolul, fenolul, amoniacul, metanul, hidrogenul sulfurat) la rând cu agenții infecțioși și toxinele bacteriene produc intoxicație gastro-intestinală.

35.14. Dereglare funcțiilor intestinului gros

Slăbirea peristaltismului intestinal, indiferent de caracterul ei, duce la constipații *atone* ca urmare a relaxării musculaturii intestinale. Din consecințele hipotoniei intestinului gros fac parte constipația și meteorismul, autointoxicația intestinală.

Meteorismul este acumularea excesivă de gaze în intestin cu balonarea lui. În normă o parte din gaze pătrund în intestin împreună cu alimentele ingerate, o altă parte difundează din sânge și parțial se formează în rezultatul proceselor de fermentație și activitate vitală a microflorei intestinale – cca 500cm³ în timp de 24 ore.

Meteorismul se instalează în caz de slăbire a peristaltismului intestinal, intensificare a proceselor de fermentație și putrefacție cu acumulare de gaze (metan, hidrogen sulfurat, amoniac etc.). Gazele acumulate în intestin reprezintă o masă spumoasă, constituită dintr-o mulțime de vezicule mici înconjurate de mucus vâscos. Această spumă acoperă cu un strat subțire mucoasa intestinală,

afectând digestia parietală, micșorând activitatea enzimelor digestive, diminuând procesul de absorbție intestinală, inclusiv și a apei.

Din punct de vedere etiopatogenetic meteorismul poate fi alimentar, disbiotic, mecanic, dinamic, circulator, psihogen, de altitudine.

Meteorismul alimentar se dezvoltă în cazul ingerării produselor, digestia cărora se petrece cu eliberarea excesivă de gaze (celuloză, pectină, hemiceluloză), băuturile carbogazoase, produsele ce intensifică procesele de fermentare intestinală (carne de oaie, pâinea neagră), aerofagia.

Meteorismul digestiv prezintă consecința dereglărilor proceselor digestive - maldigestia și malabsorbția cu acumularea produselor incomplet digerate, care fiind supuse acțiunii microflorei intestinale formează în exces gaze.

Meteorismul disbiotic este consecință a modificărilor în componența microflorei colonice (disbacterioza). Excesul microflorei în intestinul subțire intensifică degradarea produselor în etajele proximale ale tractului intestinal cu eliberarea excesivă de gaze.

Meteorismul mecanic prezintă reținerea eliminării gazelor intestinale de aderențe, stenoze, tumori.

Meteorismul circulator are ca cauză tulburările circulatorii locale sau generale - colitele ischemice, staza venoasă în marea circulație, hipertenzia portală. În rezultat se dereglează funcția motorie și evacuatorie a intestinului, se dezvoltă disbioză intestinală.

Meteorismul de altitudine se manifestă în condiții cu presiune atmosferică scăzută- ridicarea la înălțime. În condiții de hipobarie gazele din cavitățile corporale închise, și îndeosebi cele intestinale se dilată contribuind astfel la creșterea presiunii parțiale a lor. Se instalează meteorism intestinal, balonare abdominală cu ridicarea diafragmei ce provoacă dispnee. Devierea diafragmei excită nervul diafragmal, provocând senzații neplăcute în regiunea cordului, tulburări reflectorii a ritmului cardiac.

Meteorism dinamic apare în hipotonie și hipokinezie intestinală manifestată prin tranzit intestinal redus, intensificare a proceselor de fermentație, degajare și acumularea excesivă de gaze în intestin. Poate fi întâlnit în pareze intestinale postoperatorii, intoxicații, cu săruri a metalelor grele,

peritonită, vagotomie, sindromul intestinului iritat asociat cu dereglări motorii și de coordonare a diferitor sectoare intestinale.

Autointoxicația gastro-intestinală

În intestine predomină flora anaerobă (Bacterio idis și Bifidobacterium) și anaerobi facultativi. Colibacilii, bacteriile acido-lactice, streptococii constituie cca 10% din microfloră intestinală. La rând cu activitatea simbiotică flora intestinală întreține procesele de fermentație și putrefacție asociate cu eliberarea de substanțe toxice. Acizii aminați se transformă în produși toxici – hidrogen sulfurat, scatol, indol, crezol, fenol etc. Decarboxilarea aminoacizilor formează în exces amine biogene: histamină, cadaverină, putrescină. Produsele toxice parțial sunt neutralizate în peretele intestinal de către aminooxidaze, marea majoritate a lor se elimină cu masele fecale, iar restul fiind absorbite în sânge se supun proceselor de detoxificare în ficat sau se elimină cu urina.

Intoxicația cu produsele toxice intestinale (autointoxicația intestinală) apare în legătură cu intensificarea proceselor de fermentație și putrefacție și suprasolicitară funcției de detoxicare a ficatului (consumul excesiv de alimente proteice), reținerea îndelungată a maselor fecale în intestin(constipații, ileus), insuficiența funcției de detoxicare a ficatului sau incapacitatea rinichilor de a excreta substanțele toxice. În consecință are loc autointoxicarea generală a organismului.

Autointoxicația intestinală se manifestă prin cefalee, pofta de mâncare scăzută, anemia hipotonie arterială, micșorarea rezervelor de glicogen în ficat și hipoglicemie, slăbiciune musculară, modificările distrofice în miocard, diminuarea forței de contracție a cordului, iar în cazuri severe poate surveni coma cu sfârșit letal.

Hipertonusul intestinului gros. Constipația spastică.

Constipațiile spastice apar în urma spasmului îndelungat al mușchilor circulari ai peretelui intestinal, ceea ce crează un obstacol în calea tranzitului conținutului intestinal. Poate surveni în intoxicații cu săruri de plumb, mercur, unele medicamente (preparate ce conțin fier, calciu, gangliblocatori etc.). Constipațiile spastice pot apărea la acțiunea unor factori psihogeni (supraîncordare psihică, depresia ș.a.).

În intestin se intensifică absorbția apei, crește consistența maselor fecale. Sporește activitatea vitală a microflorei patogene, se intensifică procesele

de fermentație și putrefacție ce contribuie la acumularea excesivă a produșilor toxici, care provoacă autintoxicație intestinală.

36.FIZIOPATOLOGIA FICATULUI

36.1. Insuficiența hepatică

- 36.1.1. Etiologia insuficienței hepatice.
- 36.1.2. Clasificarea insuficienței hepatice
- 36.1.3. Patogenia insuficienței hepatice
- 36.1.4. Studiul experimental al insuficienței hepatice
- 36.1.5. Tulburările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică

36.2. Tulburările biliogenezei și biliosecreției

36.3. Colestaza

36.4. Colemia

36.5. Acolia

36.6. Icterele și hiperbilirubinemiile

36.7. Litiaza biliară

36.8. Dereglarea funcției antitoxice a ficatului

36.9. Coma hepatică

Ficatul reprezintă un important organ glandular al tubului digestiv cu structură și funcții foarte complexe. Prin complexitatea de funcții pe care le efectuează acest viscer, pe dreptate, este denumit și „laboratorul central al organismului”, ocupând un loc indispensabil în menținerea homeostaziei metabolice a organismului.

Substanțele nutritive, ingerate cu hrana în tracul digestiv sunt supuse proceselor de scindare și absorbție, iar în ficat - supuse proceselor metabolice intermediare cu prelucrarea definitivă a proteinelor, glucidelor, lipideor și a altor nutrienți necesari organismului. Majoritatea proceselor biochimice desfășurate în ficat sunt orientate spre menținerea constanței mediului intern al organismului. Ficatul este dotat cu multiple funcții. Convențional aceste funcții pot fi clasificate în câteva grupe.

Funcțiile digestive. Prin intermediul sărurilor acizilor biliari, sintetizați în ficat și eliminați împreună cu bila în intestinul subțire se produce activarea lipazei, emulsionarea, scindarea și absorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Rezultă că ficatul este un organ cu funcții indispensabile în realizarea digestiei.

Funcțiile metabolice. În ficat are loc sinteza proteinelor pentru export și celor specifice (enzimelor, factorilor principali ai procesului de coagulare și fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetoni, sinteza ureei și creatinei. În ficat are loc metabolismul electrolitic, hidric, hormonilor, acizilor și pigmentilor biliari, vitaminelor etc. Prin urmare, ficatul este organul cu funcții destinate menținerii constantei mediului intern.

Funcțiile excretorii. Ficatul secretă bila, iar împreună cu bila pătrund în intestinul subțire componentele acesteia: vitaminele liposolubile, colesterolul, fosfataza alcalină, acizii biliari, necesari în digestia intestinală. Totodată cu bila se excretă și unii metaboliți, de ex., bilirubina conjugată. Deci, ficatul este un organ secretor și excretor.

Funcțiile de depozit. În ficat este depozitată plasma și elementele figurate ale sângelui, vitaminele liposolubile (A,D,E,K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale de ex, ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc., ceea ce denotă că ficatul îndeplinește și funcția de depozit.

Funcția antitoxică. Ficatul efectuează biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, formați pe parcursul proceselor metabolice. Funcția antitoxică este denumită și funcție de dezintoxicare, de neutralizare, de apărare, de barieră a ficatului. Prin urmare ficatul este organul de protecție chimică a organismului. În perioada embrionară ficatul este și organul hematopoietic al fătului.

Noțiuni terminologice. În condiții patologice, sub acțiunea factorilor nocivi (chimici, mecanici, infecțioși, metaboliți toxici etc.) funcțiile ficatului pot fi dereglate. Dacă în afecțiunea ficatului predomină procesul inflamator, atunci entitatea este denumită *hepatită*. În cazul în care predomină procesul distrofic, entitatea poartă denumirea de *distrofie hepatică* (*hepatoză – termen învechit*).

În dependență de faptul care țesut este lezat preponderent (parenchimos, sau conjunctiv), respectiv, deosebim *hepatite și hepatoze parenchimotoase și hepatite și hepatoze interstițiale*.

Hipoxia persistentă în ficat conduce la substituirea celulelor hepatice cu țesut conjunctiv instalându-se *scleroza și ciroza hepatică*.

În sfârșit, alterarea în ficat poate fi extinsă și însoțită de multiple schimbări structurale și tulburări funcționale. În asemenea condiții ficatul nu-și îndeplinește funcțiile sale; se instalează sindromul complex denumit *insuficiența hepatică*.

36.1. Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică reprezintă perturbarea uneia sau a mai multor funcții ale ficatului apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor; stare patologică caracterizată prin necorespunderea posibilităților de funcționare a ficatului față de cerințele organelor și sistemelor organismului.

36.1.1. Etiologia insuficienței hepatice.

Factorii etiologici care pot conduce la apariția insuficienței hepatice sunt de diferită origine:

a) infecțioasă - virusii și bacteriile (pneumocicii, streptococii, spirochetele) care provoacă leziuni ale ficatului (de ex., hepatita infecțioasă);

b) toxică – acțiunea hepatotoxică a diferitelor *substanțe chimice neorganice* (de ex., a fosforului, mercurului, benzolului, plumbului etc.), a *substanțelor chimice organice* (de ex., a derivaților alcanilor halogeni și a compușilor aromatici, a alcoolului etc);

c) toxico-alergică – *acțiunea hepatotoxică a diferitelor substanțe medicamentoase*. De menționat că un număr foarte mic de medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă acțiune hepatotropă directă asupra hepatocitelor, alte preparate medicamentoase nu posedă acțiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat printr-un mecanism toxico-alergic, (de ex., acțiunea sulfanilamidelor, barbituratelor, antibioticelor, ftorotanolului, alfa-metildofa etc.);

d) autoimună – de ex., hepatita autoimună apărută în urma introducerii parenterale a serurilor, vaccinei; uneori hipersensibilizarea organismului față de

unele medicamente sau față de unele produse alimentare creează condiții de leziuni celulare ale țesutului hepatic prin mecanismul imun.

e) *fizică sau mecanică* – acțiunea radiației ionizante asupra hepatocitelor, sau obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la instalarea sindromului colestatic cu consecințe și dereglări secundare ale hepatocitelor.

g) *alimentară* - de exemplu, rația alimentară ce conține mai puțin de 8% proteine și asociată cu deficit de cisteină sau vitamina E poate favoriza apariția procesului de infiltrație grasă a ficatului cu instalarea ulterioară a distrofiei grase a acestuia;

f) *hemodinamică* – de ex., tulburările circulației sanguine fie cu caracter local (ischemia, hiperemia venoasă), fie cu caracter general (de ex., insuficiența cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, substituirea acestora cu țesut conjunctiv și dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice;

h) *endocrină* – de ex., tulburările endocrine apărute în diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc. pot perturba funcțiile hepatocitelor.

36.1.2. Clasificarea insuficienței hepatice

Agenții patogeni care conduc la lezarea ficatului pot exercita inițial acțiunea sa patogenă asupra hepatocitelor unui anumit sector morfologic, determinând astfel tulburarea funcției hepatice respective (metabolice, excretorii, antitoxice, circulatorii etc.). Mai mult ca atât, aceste funcții au o rezistență diferită la acțiunea agenților patogeni și fiind dereglate diferit conduc la insuficiențe dissociate ale funcțiilor hepatice.

Prin urmare, în condiții patologice apare un asinergism între diferitele funcții ale ficatului: unele funcții sunt insuficiente, altele normale, iar altele ușor alterate. Aceasta face să deosebim:

a) *insuficiența hepatică compensată*, în care funcțiile ficatului nu sunt modificate întrucât are loc includerea mecanismelor compensatorii ale ficatului determinate de rezervele morfologice și funcționale ale acestuia;

b) *insuficiența hepatică parțial compensată*, în care funcțiile ficatului sunt slab perturbate. Această perturbare depășește mecanismele compensatorii ale ficatului;

c) *insuficiența hepatică decompensată (coma hepatică)*, în care se constată o prăbușire totală a funcțiilor ficatului însoțită de dereglări ale homeostaziei și de manifestări clinice foarte grave.

Insuficiența hepatică apărută ca rezultat al acțiunii directe a agenților nocivi poartă denumirea de *insuficiența hepatică primară* (de ex., boala Botkin).

În cazul în care insuficiența hepatică apare ca rezultat al altor dereglări, apărute la distanță de ficat (de ex., staza sanguină în insuficiența cardiacă, tulburări endocrine, tulburări apărute în helmintiaze etc.), este vorba de *insuficiența hepatică secundară*.

36.1.3. Patogenia insuficienței hepatice

Patogenia insuficienței hepatice poate fi reprezentată schematic prin verigele patogenetice principale determinate de acțiunea nocivă a factorilor hepatotoxici. Vezi fig.1.

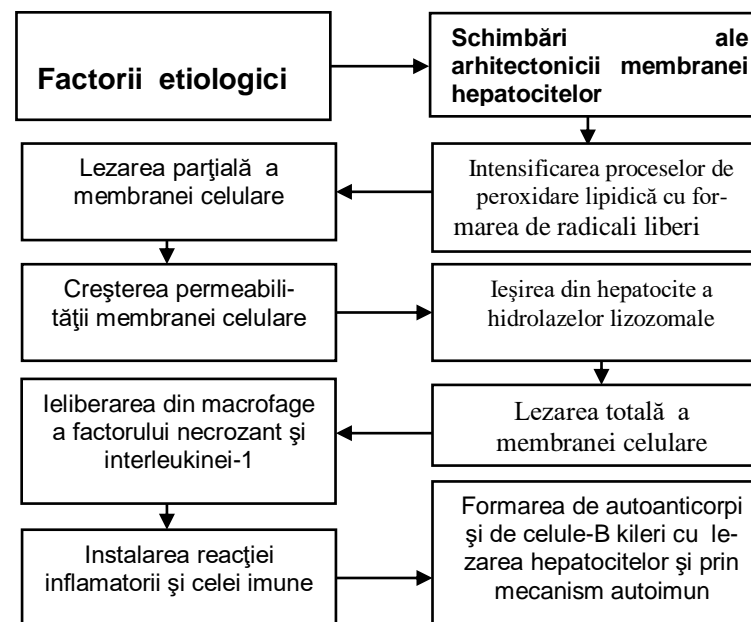


Fig. 36.1. Verigele patogenetice ale insuficienței

Fiecare din aceste verigi patogenetice poate deveni dominantă la o anumită stadiu de dezvoltare a insuficienței hepatice. Aceasta axiomă fiziopatologică trebuie să fie cunoscută și luată în considerație mai cu seamă în alegerea tratamentului patogenetic.

36.1.4. Studiul experimental al insuficienței hepatice

Mecanismele patogenetice ale insuficienței hepatice au fost parțial elucidate datorită diverselor metode experimentale.

Fistula Eck directă constă în efectuarea unei anastomoze între vena portă și vena cavă inferioară, ligaturând vena portă deasupra anastomozei. Afluxul de sânge din vena portă spre ficat este întrerupt., sângele din vasele tubului digestiv patrunde în vena cavă inferioară, ocolind ficatul.

La animalele operate și hrănite cu carne după 3-4 zile se instalează o intoxicație gravă, manifestată prin ataxie, somnolență, convulsii tonice și clonice, coma cu sfârșit letal. Toate acestea sunt consecințe ale perturbărilor apărute în metabolismul proteic, caracterizat printr-un conținut crescut în sânge de amoniac toxic venit din intestinul subțire și care în așa condiții nu este supus procesului de sinteză a ureei, ceea ce conduce la intoxicație gravă și modificări apărute în sângele periferic: cantitatea crescută de amoniac și micșorată de uree în sânge, dereglări în sinteza proteinelor, în metabolismul colesterolului, dereglări în formarea bilei etc. Dacă animalele sunt supuse unui rației alimentare lipsite de proteine, atunci simptomele enumerate vor apărea doar la a 10-12 zi după operație.

Așadar, instalarea fistulei Eck a permis cercetătorilor în mod experimental de a studia nu numai funcția antitoxică și de ureosinteză a ficatului, dar și de a stabili o serie de fapte care demonstrează importanța acestui organ în procesele digestiei și ale metabolismului intermediar.

Fistula Eck retrogradă propusă de И.П.Павлов. Se face anastomoză între vena cavă inferioară și vena portă cu ligaturarea ulterioară a venei cave mai sus de anastomoză. Aceasta dă posibilitatea de a studia funcțiile ficatului în diferite condiții de alimentație. Mai mult ca atât, această fistulă a constituit baza pentru elaborarea operației de *extirpare totală a ficatului*.

Hepatectomia totală se execută în 2 etape. La început se efectuează fistula Eck retrogradă. În rezultatul acestei operații are loc dezvoltarea și consolidarea

unor colaterale viguroase prin care o parte din sângele venos din partea posterioară a corpului ocolind ficatul nimerește în vena cavă superioară (prin v. *thoracica* și v. *mammaria interna*). După 4 săptămâni se efectuează a doua operație, care constă în ligaturarea venei porte cu extirparea ficatului.

În primele ore după extirparea ficatului la câini apare adinamia, se micșorează cantitatea de glucoză în sânge - *hipoglicemia*, iar în cazul în care această scădere a glucozei e mai joasă de 2,5 mmol/l poate să se instaleze *coma hipoglicemică* cu sfârșit letal.

Dacă acestor animale li se injectează după fiecare oră glucoză, ele vor mai trăi încă 20—40 ore. Pe acest fond în sânge și urină se reduce conținutul de uree, sporește cantitatea de amoniac și acizi aminați. Crește cantitatea de acid uric în sânge, în schimb alantoina (produs final al metabolismului purinic) în urină se reduce. În serul sanguin scade concentrația albuminelor, protrombinei și fibrinogenului, în schimb se mărește conținutul de bilirubină liberă.

Așadar, prin intermediul acestei metode experimentale s-a dovedit participarea ficatului la metabolismul glucidic, proteic, pigmentilor biliari, precum și la coagularea sângelui. Hepatectomia totală reprezintă un model experimental al comei hepatice.

Hepatectomia parțială permite de a determina particularitățile regenerative ale ficatului. Este dovedit că extirparea a 75% din masa ficatului nu va produce insuficiența lui funcțională, mai mult ca atât în timp de 28-30 zile masa ficatului va fi restabilită pe seama proceselor hiperplastice compensatorii.

Metoda angiostomiei (E. S. London) reprezintă un experiment cronic prin intermediul căruia se poate recolta sânge aferent și eferent al ficatului. Aceasta permite de a studia funcția de detoxificare a ficatului și participarea acestuia la diferite procese metabolice. Metoda angiostomiei din punct de vedere tehnic se efectuează în felul următor: în v. portă și v. hepatică se fixează canule metalice, capătul liber al acestora este tras în afară prin peretele abdominal anterior. Mai simplu este cateterismul venei hepatice, prin care se va compara sângele hepatic eferent cu cel arterial.

Metoda angiostomiei a dat posibilitatea de a colecta sângele din diferite vase ale ficatului, de a introduce unele substanțe în aceste vase cu studierea biotransformării acestora etc. Această metodă a permis de a determina în

diferite condiții rolul ficatului în procesul bilirubinosintezei, în metabolismul glucidelor, lipidelor proteinelor etc.

Devascularizarea ficatului conduce la pieirea animalelor după 25-30 ore, determinată de intoxicația cu substanțe toxice din ficatul ischemiat, pătrunse în circulația mare. Metoda dă posibilitatea de a studia evoluția și patogenia comei hepatice.

Fistulizarea veziculei biliare și ligaturarea căilor biliare se efectuează cu scopul de a studia procesul de formare a bilei și de excreție a acesteia, iar ligaturarea canalului coledoc este folosită ca model experimental de icter mecanic. Metoda are scopul de a studia în hepatocite modificările metabolice apărute la acțiunea hepatotropă a diverselor substanțe xenobiotice. Actualmente în experiment este folosit ficatul bovinelor, porcilor, câinilor. Metoda de perfuzie a ficatului izolat este binevenită nu numai pentru studierea rolului ficatului în metabolismul intermediar, dar și pentru elucidarea unor aspecte referitoare la transplantarea de organe.

M. Saragea (1982) a afirmat că gradul de afectare a diferitelor funcții ale ficatului variază în timp, ceea ce permite a face conchiderea că în dinamica disfășurării insuficienței hepatice apar așa-numitele "unde evolutive", care corespund remanierii (modificării) parenchimului hepatic, manifestate prin alternarea perioadelor de regenerare și recuperare a potențialului funcțional al ficatului, cu perioadele de alterare celulară și deficit funcțional.

Rezultă că numeroasele teste utilizate pentru investigarea funcțiilor hepatice nu au valoare decât în momentul efectuării lor, întrucât ele investighează doar modificările funcționale de o scurtă durată (instantaneul funcțional) ale organului. Deci, din punct de vedere patogenetic, este necesar de a efectua explorări periodice ale ficatului bolnav. Numai pe această cale este posibilă sesizarea particularităților „undelor evolutive” și dirijarea tratamentului adecvat.

36.1.5. Tulburările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică se poate considera ca o diversitate de procese patologice tipice integrale. În această categorie de procese patologice sunt incluse dereglările metabolismului intermediar: a) proteic, b) glucidic, c) lipidic,

d)hidroelectrolitic, e) vitaminic, f) hormonal, g) dereglările circulației limfatice etc.

a) Dereglarea metabolismului proteic (vezi și *Dishomeostaziile metabolice*. Vol. I. p. 307). În insuficiența hepatică metabolismul protidic suferă multiple tulburări (fig.2.):

- *tulburări ale metabolismului acizilor aminați* care se caracterizează pe de o parte prin dereglarea procesului de transaminare în hepatocitele alterate cu sinteza deficilă a acizilor aminați neesențiali cu blocarea proteinsintezei, iar pe de altă parte în asemenea condiții se produce o acumulare de aminoacizi în sânge nesolicitați în sinteza proteinelor; apare *hiperaminoacidemia* și *aminaciduria*.

De menționat că în insuficiența hepatică are loc micșorarea în plasmă a conținutului de acizi aminați cu lanțuri disfășurate (*leucina, izoleucina, valina*), determinată de discompunerea acestora la periferie (în țesutul muscular și cel adipos). În schimb, conținutul de aminoacizi aromatici (*tirozina, fenilalanina, metionina*) crește, din cauza sintezei diminuate a triptofanpirolazei în hepatocitele alterate.

- *tulburări ale sintezei albuminelor* sunt primele modificări constatate în insuficiența hepatică și caracterizate prin diminuarea concentrației de albumine în sânge (*hipoalbuminemie*). În faza incipientă a insuficienței hepatice cantitatea totală de proteine este neschimbată datorită faptului că ficatul sintetizează în mod compensator globuline. Aceasta din urmă conduce la diminuarea coeficientului albumine/globuline.

Sinteza diminuată de albumine poate fi explicată prin deficitul de ATP-hepatic și tulburări ale ribozomilor. Mai mult ca atât în sângele bolnavilor se determină globuline cu proprietăți fizico-chimice modificate, procesul fiind denumit *paraproteinemie*.

Micșorarea cantității de albumine conduce la micșorarea presiunii oncotice a sângelui (*hipoonchie*), ceea ce contribuie la extravazarea lichidului cu instalarea *edemului interstițial*. În insuficiența hepatică are loc și diminuarea sintezei proteinelor specifice (protrombinei, proconvertinei, fibrinogenului etc.). De menționat faptul că în sinteza factorilor coagulării II, V, VII, X, un rol important are vitamina K, care în afecțiunile ficatului, la fel, poate fi diminuată

ca rezultat al malabsorbției acestora. Toate acestea, explică apariția *sindromului hemoragic*.

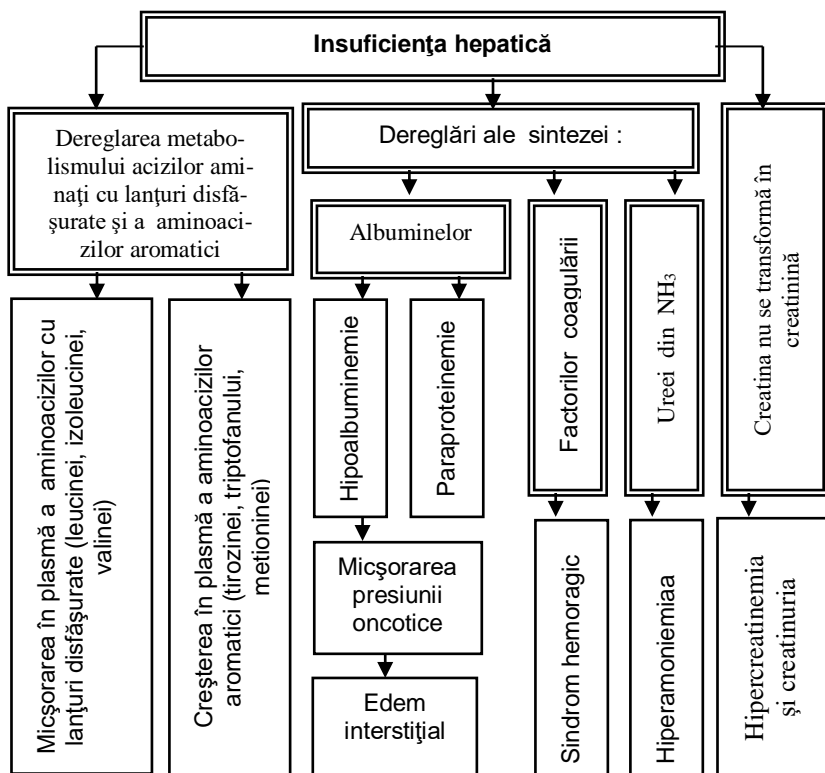


Fig. 36.2. Dereglarea metabolismului proteic în insuficiența hepatică

În insuficiența hepatică se constată deasemenea și tulburarea procesului de transformare a *creatiniei* în *creatinină*, ceea ce explică creșterea concentrației de creatină în sânge (*hipercreatinemie*) și urină (*creatinuria*), în timp ce cantitatea de creatinină eliminată cu urina se micșorează.

- *tulburări ale sintezei ureei*, manifestate prin diminuarea sintezei acesteia, ca rezultat al micșorării sintezei de enzime ale ciclului ornitin. În sânge se atestă creșterea concentrației de amoniac (*hiperamoniemia*) cu instalarea alcalozei metabolice, iar în fazele tardive – encefalopatiei amoniacale..

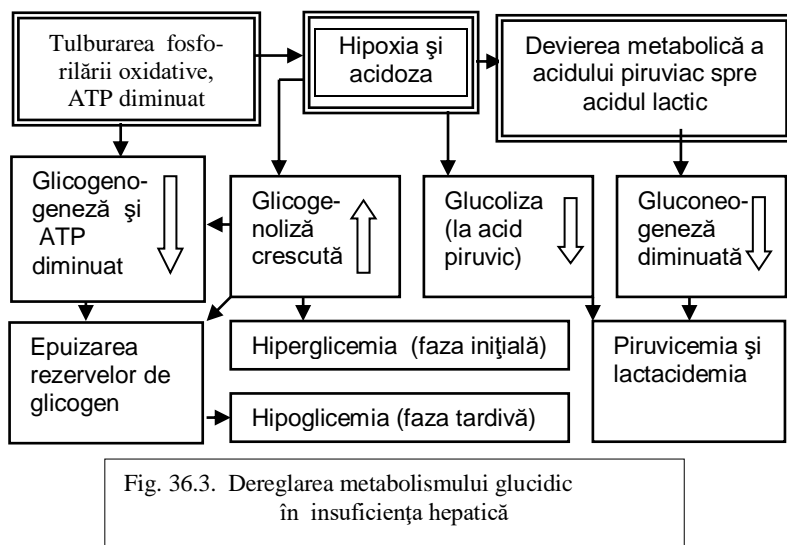
S-a constatat că în insuficiența hepatică procesul de ureosinteză poate fi dereglat doar în cazul în care procesul alterativ cuprinde circa 80-85% din masa totală a țesutului parinchimatos. Reiese că tulburări ale ureosintezei sunt caracteristice pentru fazele tardive ale insuficienței hepatice.

Rezultă că hiperamoniemia în insuficiența hepatică este datorată perturbărilor de epurare a amoniacului în ciclul glutamic. Are loc eliminarea insuficientă a NH_3 cu urina din cauza hipokaliemiei și hipernatriemiei persistente în insuficiența hepatică.

b) Dereglarea metabolismului glucidic se referă la procesele de *glicogenogeneză*, *glicogenoliză*, *gluconeogeneză* și *glicoliză* (vezi fig3. și *Dismetabolismele glucidice* Vol.1. p. 309).

Glicogenogeneza în insuficiența hepatică este primul proces energetic diminuat. Este dovedit că orice leziune a celulei hepatice este însoțită de destabilizarea membranelor celulare și de lezarea acestora care conduce la mărirea permeabilității membranei mitocondriale. Aceasta din urmă duce la intrarea ionului de Ca^{++} în mitocondri cu inhibiția fosforilării oxidative ceea ce conduce la micșorarea de ATP și la sinteza diminuată a glicogenului din ficat.

Glicogenoliza în insuficiența hepatică este crescută din cauza hipoxiei și acidozei. Glicogenoliza intensificată duce la scăderea rezervelor de glicogen ale ficatului și totodată explică mărirea concentrației de glucoză în sânge în faza inițială a bolii (*hiperglicemia din faza inițială*). *Gluconeogeneza* în insuficiența hepatică scade din cauza hipoxiei. Este dovedit faptul că hipoxia conduce la devierea metabolică a acidului piruvic de la ciclul Krebs spre acidul lactic. Hepatocitul alterat nu e capabil să transforme acidul lactic în glicogen. Crește concentrația de acid lactic în sânge (*lactacidemia*).



Glicoliza în insuficiența hepatică din cauza hipoxiei se oprește la stadiul de acid piruvic. Are loc acumularea de acid piruvic în sânge (*piruvicemia*). Ficatul nu poate folosi acidul piruvic în ciclul Krebs. Astfel, concentrația crescută de acid lactic și piruvic explică instalarea acidozei metabolice ce apare în fazele terminale ale insuficienței hepatice.

De menționat că în faza incipientă a insuficienței hepatice *glicemia* este menținută prin gluconeogeneză din substanțe proteice (uree, albumină, nucleoproteine etc.). Procesul de gluconeogeneza explică și *hiperglicemia* care apare uneori în această fază.

În schimb, *hipoglicemia* apare numai în fazele tardive ale insuficienței hepatice.

c) Dereglarea metabolismului lipidic (vezi fig.4.și *Dismetabolisme lipidice* Vol.1. p. 329)

Dereglarea metabolismului lipidic în mare măsură depinde de dereglările metabolismului glucidic și mai puțin de dereglările celui proteic. “Lipidele ard în flacăra glucidelor”.

Biosinteza acizilor grași saturați se produce direct din malonil-KoA cu participarea enzimelor citoplasmice, iar malonil- KoA se formează din acetyl-

KoA plasmatic și oxidul de carbon sub acțiunea enzimei acetyl-KoA-carboxilazei. Acetyl-KoA reprezintă produsul intermediar al scindării lipidelor, glucidelor și proteinelor. Prin urmare acizii grași pot fi sintetizați din glucide și proteine traversând faza de formare a acetyl-KoA. Înlăturarea lanțului din acidul gras necesită o cantitate mare de ioni de hidrogen. În condiții fiziologice hidrogenul este furnizat de către enzima - dehidrogenaza redusă (NADP H_2), formată în ciclul pentozofosfat. Rezultă că intensitatea sintezei acizilor grași va depinde de intensitatea acestui ciclu. De exemplu, în țesuturile adipoase coraportul dintre ciclul pentozofosfat și cel glicolitic este de 1:1, în ficat - 1:12, iar în țesutul muscular metabolismul pe calea ciclului pentozofosfat aproape că nu are loc.

Prin urmare, atât sinteza cât și oxidarea acizilor grași sunt în relații de reciprocitate cu utilizarea și oxidarea glucozei. În insuficiența hepatică se constată dereglări persistente ale metabolismului glucidic, ce vor conduce și la dereglări ale anabolismului și ale catabolismului lipidelor.

În insuficiența hepatică se constată:

- *manifestări de avitaminoze* cu tulburări în digestia și absorbția lipidelor alimentare și a vitaminelor liposolubile iar ca urmare apare sindromul de malabsorbție a lipidelor cu instalarea manifestărilor de avitaminoze;

- *diminuarea sintezei de fosfolipide* cu diminuarea conținutului de substanțe lipotrope și diminuarea sintezei de lipoproteine cu acumularea de trigliceride. În aceste condiții, lipidele neutre se depun în ficat, realizând *infiltrația grasă* a acestuia; vezi și „Dereglările metabolismului lipidic în organe” Vol.1p.345;

- *tulburarea oxidării lipidelor* caracterizată prin arderea insuficientă a lipidelor până la CO_2 și H_2O , întrucât în insuficiența hepatică există o utilizare insuficientă a glucozei;

- *formarea de corpi cetonici*, determinată de lipoliza intensă cu formarea în exces a acizilor grași, oxidarea acestora și acumularea excesivă de acetyl KoA (acetat). Surplusul de acetyl KoA este transformat în corpi cetonici – *acidul β -oxibutiric, acetylacetic și acetona*. Acumularea de corpi cetonici conduce la derivarea pH-ului sanguin spre *acidoză*. Se intalează *cetoacidoza* (fig.4).

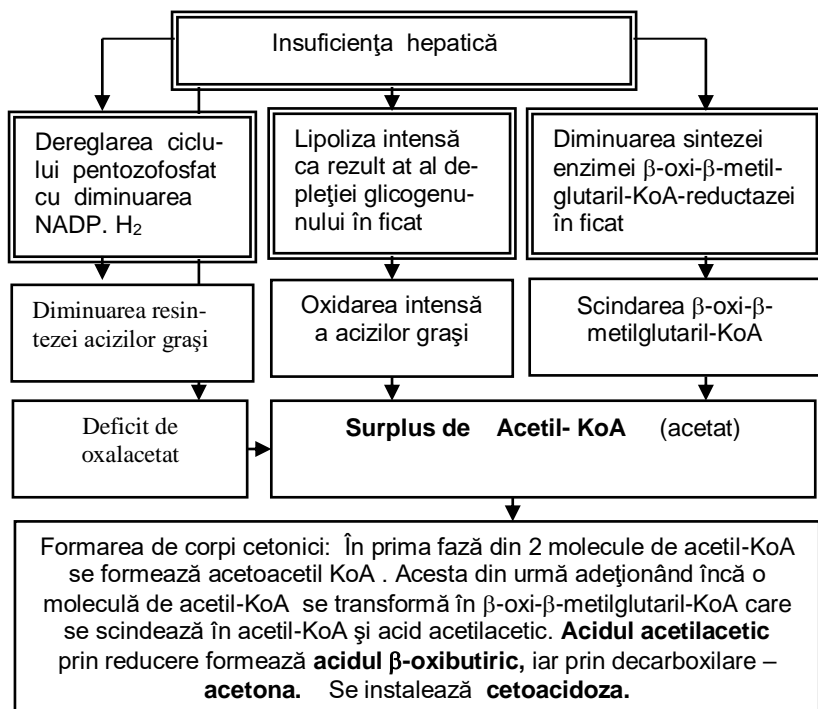


Fig.36.4. Mecanismele cetogenezei în insuficiența hepatică

Corpii cetonic, impregnând celulele cerebrale, conduc la blocarea enzimelor (hexochinazelor), iar această blocare la rândul ei împiedică pătrunderea glucozei în celula nervoasă.

Ca urmare se instalează *sindromul insuficienței hepatocerebrale*, însoțit de o gamă variată de manifestări nervoase.

În modificarea pH-ului poate influența și alți factori ca: incapacitatea ficatului de a elimina valențe alcaline prin bilă, precum și incapacitatea ficatului de a folosi acidul lactic, acidul piruvic, acidul acetic, corpii cetonic etc. pentru sinteza glucozei;

- *sinteza și esterificarea colesterolului* în insuficiența hepatică este dereglată. Frațiunea esterificată a colesterolului este diminuată (până la 10%

de la normalul de 60—70%) sau poate fi complet absentă, în timp ce colesterolul liber crește. În formele avansate ale insuficienței hepatice scade și colesterolul total prin diminuarea capacității celulei hepatice de a-l sintetiza.

În insuficiența hepatică de origine obstructivă, colesterolemia totală crește pe seama colesterolului liber. Se consideră că creșterea nivelului de colesterol în afecțiunile ficatului însoțite de colestază este cauzată de:

pătrunderea colesterolului din bilă în sânge;

sinteza sporită a colesterolului în ficat;

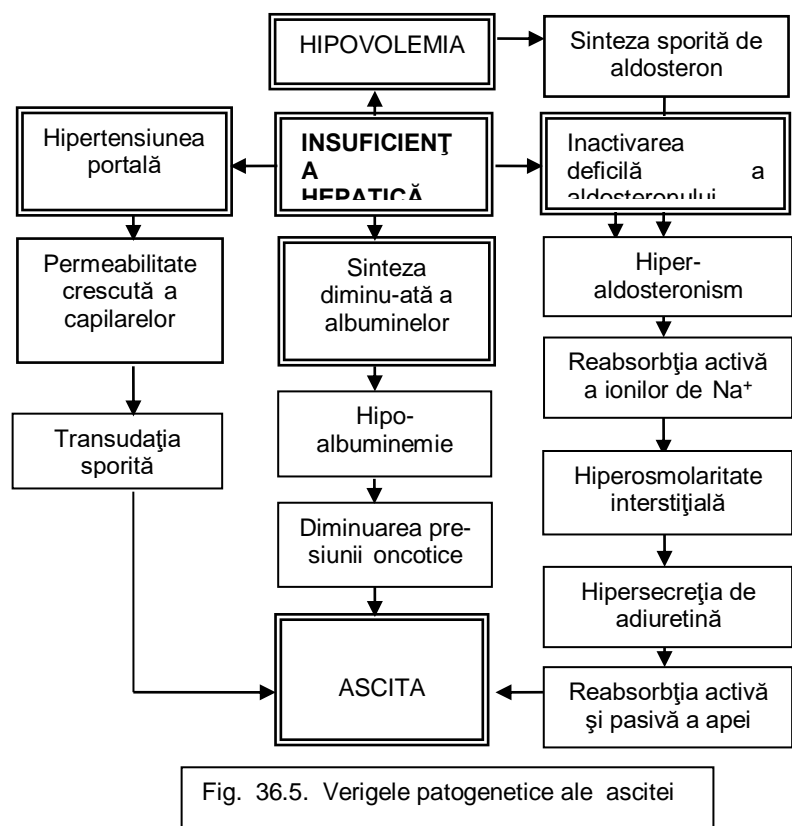
diminuarea activității lecitincolesterol-acetiltransferazei – enzimă care pe de o parte conduce la regurgitarea lecitinei din bilă în sânge cu eliberarea în plasmă a colesterolului din țesuturi și creșterea colesterolului liber, iar pe de altă parte diminuarea activității acestei enzime conduce la diminuarea nivelului colesterolului esterificat. (Ea este enzimă care participă la transformarea colesterolului liber în cel esterificat).

d) Dereglarea metabolismului hidroelectrolitic.

Unul din mecanismele dereglării metabolismului hidroelectrolitic în insuficiența hepatică constă în faptul că din cauza lezării hepatocitelor apare o permeabilitate crescută a membranei acestora; are loc pătrunderea ionilor de Na^+ în celulă și ieșirea ionilor de K^+ din celulă.

Un alt mecanism constă în faptul că în insuficiența hepatică hepatocitele alterate pierd capacitatea de a inactiva hormonii corticosteroizi, inclusiv și aldosteronul; apare *hiperaldosteronismul*, ceea ce explică creșterea reabsorbției ionilor de Na^+ din tubii contorți distali ai nefronului și din sistemul tubilor colectori cu instalarea hiperosmolarității interstițiale și intravasculare. Aceasta conduce la excitarea osmoreceptorilor cu eliberarea hormonului antidiuretic, antrenarea concomitentă a reabsorbției crescute de apă ceea ce explică instalarea *edemului interstițial și oliguriei*. Totodată crește eliminarea prin urină a ionilor de K^+ , ceea ce duce la *hiperkaliurie și hipokaliemie*.

În fazele tardive ale insuficienței hepatice se poate instala și hipertensiunea portală cu bifurcarea volumului sângelui circulant (1/3 din sângele circulant este depozitat în sistemul venei porte), ceea ce conduce la apariția hipovolemiei.



Pentru a compensa restabilirea volumului sângelui circulant, în mod reflector, se include mecanismul renin-angiotenzin-aldosteron cu creșterea în sânge a concentrației de aldosteron.

Apare o situație când procesul compensator de rastabilire a volumului sângelui circulant prin intermediul mecanismului renin-angiotenzin-aldosteron poartă caracter patologic, întrucât în asemenea condiții (din cauza hipertensiunii portale intrahepatice) se produce o bifurcare mai marcată a sângelui circulant cu formarea de ascită și hipovolemie persistentă. (vezi și *Dishomeostaziile electrolitice* Vol.1 p. 368.).

e) Dereglările circulației limfatice. În insuficiența hepatică drenajul limfatic este obturat la nivelul suprafeței peritoneale (de pe diafragmă). Această obturare se produce de regulă prin precipitarea fibrinei și a altor componente proteice din lichidul de ascită. Drenajul limfatic defectuos conduce la acumularea masivă de lichid în cavitatea abdominală (*ascita*).

Pe de altă parte acumulare de lichid în cavitatea abdominală se explică și prin cantitatea de limfă mărită care se pierde de pe suprafața ficatului în cavitatea abdominală. Mecanismele de producere a ascitei sunt reprezentate în fig.5.

f) Dereglările echilibrului acido-bazic. În fazele incipiente ale insuficienței hepatice se poate instala *alcaloza metaibolică*. Aceasta din urmă se poate explica prin tulburările ionice: pătrunderea ionilor de H^+ și de Na^+ în celulă asociată cu excreția crescută a ionilor de H^+ , K^+ , Cl^- la nivelul nefronului.

În fazele avansate se instalează *acidoza metabolică*, datorită alterării metabolismelor intermediare cu acumularea intensă de acid lactic, piruvic, corpi cetonici etc. (Vezi și *Dishomeostaziile acido-bazice* Vol.1.p.410).

g) Dereglarea metabolismului vitaminic

În insuficiența hepatică, ca rezultat al alterărilor apărute la nivelul organitelor celulare ale hepatocitelor, se produc diverse dereglări ale metabolismului vitaminic.

În rezultatul lezării hepatocitelor are loc dereglarea sintezei și eliminării acizilor biliari, ceea ce rezultă o absorbție deficilă a grăsimelor inclusiv și a vitaminelor liposolubile.

E știut faptul că în celulele Kupffer sub formă de esterii sau sub formă de caroteni există 95% din totalul de vitamină A.

Prin urmare, hepatocitul alterat pierde capacitatea de a transforma carotenii în vitamină A, precum și capacitatea de a depozita vitamină A.

Un rol important în sinteza factorii coagulării II, VII, IX, X și V are vitamină K. Această vitamină reprezintă cofactorul microzomal al enzimei hepatice - γ -carboxilazei. Proteinele supuse procesului γ -carboxilării sunt factorii coagulării mai sus enumerați.

Prin urmare, în insuficiența hepatică deficitul în vitamină K, apărut ca rezultat al malabsorbției intestinale, va conduce la dereglarea sintezei factorilor

coagulării II, VII, IX, X și V, ceea ce explică micșorarea coagulabilității sângelui cu instalarea *sindromului hemoragic*.

De menționat că în ficatul alterat, va fi dereglată și sinteza *cocarboxilazei* din tiamină (vitamina B₁), ceea ce determină creșterea concentrației acidului piruvic în sânge. Totodată și metabolismul este lipsit de o importantă sursă energetică.

Diminuarea depozitării vitaminei B₆ în insuficiența hepatică rezultă dereglări în sinteza citocromei C (enzimă oxidativă), ceea ce va produce apariția diverselor dereglări metabolice în lanțul respirator.

Deficitul de vitamină B₁₂, apărut mai cu seamă în ciroza hepatică, conduce la dereglări în structura normală a ADN-lui cu dereglarea eritropoiezei normoblastice și apariția de megalocite în sângele periferic.

36.2. Tulburările biliogenezei și biliosecreției

Este constatat faptul că hepatocitele elaborează permanent bilă care este depozitată în vezicula biliară, iar în perioadele digestive este evacuată în duoden. Formarea și eliberarea bilei reprezintă o funcție metabolică integrală a ficatului, având o deosebită importanță în digestia intestinală inclusiv în realizarea metabolismului lipidic.

Bila reprezintă, pe de o parte un produs secretat de către hepatocite, adică este *secret* constituit din substanțe absolut necesare pentru organism (fosfolipide, colesterol, acizi biliari etc.), iar pe de altă parte bila reprezintă *excret* - produs cu care din organism sunt eliminate substanțele metabolice balaste sau chiar toxice pentru organism (de ex., pigmentii biliari, eliminați în totalitate cu materiile fecale, agenții patogeni, fragmentele celulare necrotizate etc.).

Procesul de biliosinteză este stimulat de nervul vag, de sărurile acizilor biliari, de norsecretină și de proteinele din intestin. Zilnic se elaborează 500 - 700ml bilă hepatică.

Dereglările biliogenezei se caracterizează prin modificări cantitative ale bilei concomitent cu diverse schimbări în compoziția sa. Elaborarea de bilă în exces, practic nu se constată. Se întâlnește doar hipersecreția ca rezultat al acțiunii unor factori stimulatori ce determină relaxarea sfincterului Oddi și

contractia veziculei biliare cu eliminarea unei cantități mai mari de bilă în duoden (de ex., acțiunea colecistochininei).

De reținut faptul că bila ajunsă în vezicula biliară prin absorbția apei și electroliților este mai concentrată (de 10-12 ori) în comparație cu cea din ductile hepatice. Sub influența colecistochininei și stimulilor vagali se evacuează în duoden bila cu o concentrație mai mare de constituenți ai acesteia (pigmenții biliari, sărurile acizilor biliari etc.), ceea ce în mare măsură va determina și acțiunea fiziologică a acestora.

Dereglarea evacuării bilei poate surveni ca rezultat al leziunilor organice ale căilor biliare, al obstrucției căilor biliare extrahepatice, proceselor inflamatorii ale căilor biliare, precum și în urma compresiunii mecanice a căilor biliare printr-un calcul sau printr-o tumoare.

Rolul fiziologic al bilei pentru organism constă nu atât în cantitatea ei, cât în calitatea și importanța fiziologică a constituenților bilei, mai cu seamă a sărurilor acizilor biliari.

Fiziopatologia metabolismului sărurilor biliare.

Sărurile biliare (85—90%) sunt resorbite în segmentul inferior al intestinului subțire și, pe calea venei portă, reajung la ficat, iar 10—20% se elimină cu materiile fecale. Din precursori sterolici sub influența norsecretinei și a unor proteine din intestin, în ficat are loc sinteza acizilor biliari „primari” *acidul colic* și *chenodezoxicolic*. Ei provin din colesterol și sunt convertiți de către o enzima microzomala în bilacil-S-CoA.

Sub acțiunea enzimei bilaciltransferazei lizozomale acizii biliari sunt conjugați cu glicina sau cu taurina, formând așa-numitele sărurile acizilor biliari (*glicocolatul* și *taurocolatul*), eliminate din ficat prin bilă.

Cea mai mare parte de acizii biliari este reabsorbită în ilion, prin difuziune pasivă, iar o parte mai mică este reabsorbită în jejun, prin transport activ și numai 1,5% din acizii biliari conjugați ajung în colon unde, sub acțiunea enzimelor bacteriene se formează acizi biliari „secundari”. De ex., din acidul chenodezoxicolic rezultă *acidul litocolic* care este eliminat aproape integral. *Acidul dezoxicolic* difuzează parțial în circulație și ajungând în ficat este supus procesului de conjugare și eliminat din nou alături de acizii biliari primari.

De menționat că resorbția intestinală efectivă reglează prin efect feedback sinteza necesară de acizi biliari. Totodată, pentru a menține cantitatea necesară

de acizi biliari este nevoie de o integritate morfofuncțională a hepatocitelor, de o dublă polaritate de care depinde metabolismul normal al acizilor biliari și circulația lor enterohepatică.

Mai mult ca atât acizii biliari inhibă sinteza intestinală a colesterolului, iar reîntorși în ficat ei influențează și asupra neosintezei lor din colesterol. Rezultă că eliminarea excesivă a acizilor biliari cu materiile fecale conduce la micșorarea rezervelor de colesterol în vederea sintezei acizilor biliari. Și invers, în cazul în care are loc o reîntoarcere sporită de acizi biliari în ficat, rezervele de colesterol sunt mărite, întrucât el nu este solicitat pentru sinteza acizilor biliari.

Reiese că patologia metabolismului acizilor biliari depinde, pe de o parte, de patologia intestinului și, pe de altă parte, de patologia ficatului. În asemenea circumstanțe, perturbarea proceselor de formare și de evacuare a bilei va fi însoțită și de o deficiență a acizilor biliari manifestă prin:

- dereglarea activării lipazei pancreatice,
- dereglarea activării chimotripsinogenului;
- dereglarea emulsionării lipidelor;
- dereglarea absorbției lipidelor;
- dereglarea absorbției vitaminelor liposolubile;
- activarea proceselor de putrefacție,
- reprimarea digestiei proteinelor;
- diminuarea motilității intestinului;
- sporirea secreției gastrice;
- sporirea sintezei intestinale a colesterolului etc.

De reținut că excluderea chirurgicală (de ex., segmentară) a ileonului se soldează cu reducerea considerabilă a sintezei acizilor biliari, întrucât anume în ilion este reabsorbită cea mai mare parte de acizii biliari, mai cu seamă a taurocolului. Glicocolatul este resorbit în jejun.

În unele condiții, flora intestinală poate conduce la degradarea sărurilor biliare cu apariția de săruri biliare deconjugate care au o solubilitate redusă ceea ce determină și influența redusă asupra procesului de formare a miceliilor, asupra digestiei și absorbției grăsimilor. Mai mult ca atât, sărurile biliare deconjugate posedă și efecte citotoxice asupra epiteliului intestinal (în concentrații mari distrug enterocitul) ceea ce determină tulburarea respirației oxidative, transportului transcelular, resintezei de trigliceride și colesterol etc.

Dereglarea evacuării bilei conduce și la dereglări ale metabolismului pigmentilor biliari.

Mecanismul formării și eliminării pigmentilor biliari.

În sistemul macrofagal mai cu seamă în spină și macrofagii măduvei osoase hemoglobina, ieșită din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare cu formarea în cascadă a *verdoglobinei*, *biliverdinei* și *bilirubinei*. În sânge bilirubina se combină cu albumina formând un complex denumit *albumin-bilirubină sau fracția neconjugată a bilirubinei*, denumită și *bilirubina indirectă (termen învechit)*. Fracția liberă neconjugată cu albumina, este solubilă în lipide și insolubilă în apă, este toxică, ușor trece filtrul hematoencefalic și interacționând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor ușor pătrunde în celulele nervoase cu instalarea *encefalopatiei bilirubinice*.

De menționat faptul că fracția conjugată cu albumina nu trece filtrul renal nu dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, nu trece bariera hematoencefalică și deci nu provoacă encefalopatia bilirubică.

La nivelul polului vascular al hepatocitului complexul *albumin-bilirubină* este captat din sânge și lipsit de albumină. Numai în așa fel, bilirubina liberă este transportată în membrana reticulului endoplasmatic cu ajutorul *ligandinei* (proteina Y) și *glutationtransferazei*.

În membrana reticulului endoplasmatic al hepatocitului bilirubina sub acțiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei este conjugată cu acidul uridindifosfoglucuronic, formând *monoglucuronid bilirubină (MGB)*, care la nivelul polului biliar traversează membrana hepatocaniculară nimirind în bilă. În canaliculele biliare din 2molecule de MGB sub acțiunea enzimei bilirubinglucuronidtransferazei se formează *diglucuronid bilirubina* denumită și *fracția conjugată a bilirubinei sau bilirubina directă*.

Această fracție este solubilă în apă, ușor trece filtrul renal, dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, este mai puțin toxică și nu trece bariera hematoencefalică.

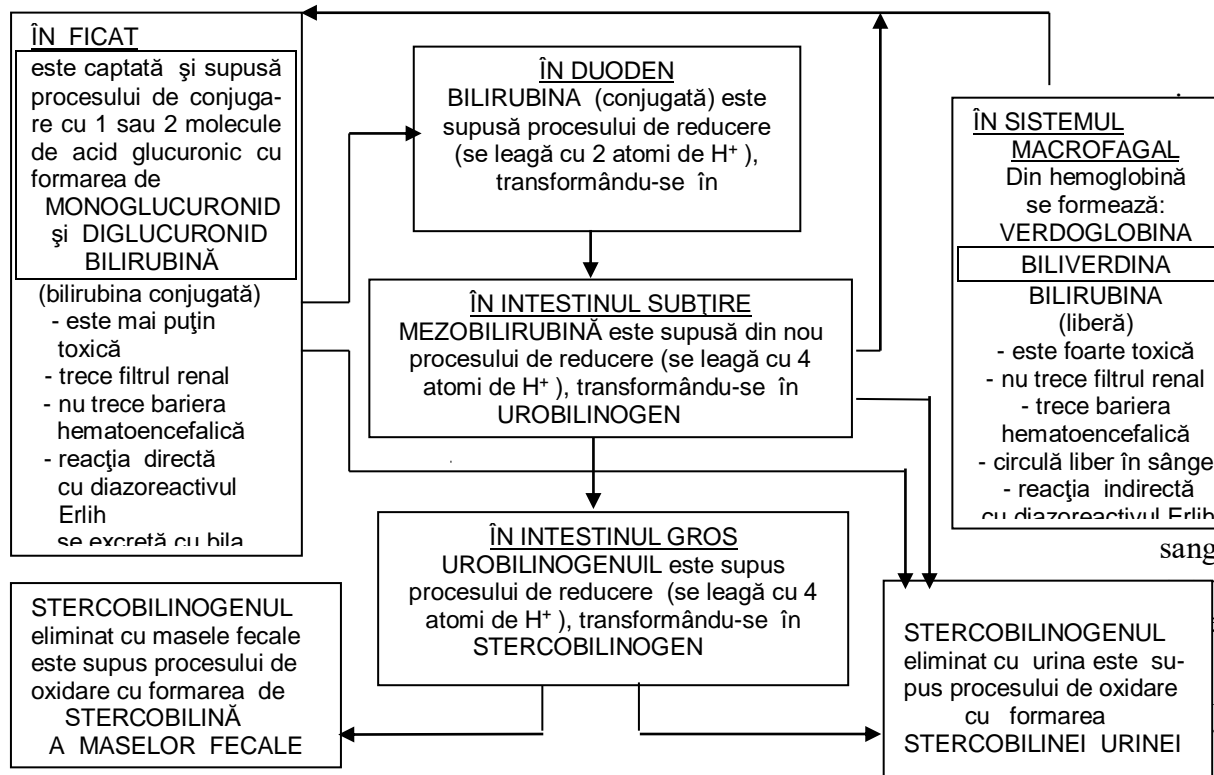


Fig. 36.6 . Schema formării și eliberării pigmentilor biliari

Fracția conjugată a bilirubinei pătrunde cu bila în duoden unde este supusă procesului de reducere (se cuplează cu două molecule de hidrogen) transformându-se în *mezobilinogen (urobilinogen)*.

Cea mai mare parte a urobilinogenului din nou este supusă procesului de reducere (+2H₂) cu formarea *stercobilinogenului*.

O parte mai mică de mezobilinogen (*urobilinogen*) este absorbită în sânge și prin sistemul venei portă din nou nimerește în ficat unde este supusă procesului de dezintegrare cu formarea de *pentdiopent și diglucuronid bilirubină* (circuitul hepatoenteral).

De menținut faptul că urobilinogenul la oamenii sănătoși nimerește în circulația sanguină, doar în cantități infime. Rezultă că *urobilinuria* se poate realiza doar în patologie, de ex., în icterul hepatocelular, când procesul de conjugare a urobilinogenului cu formarea de *pentdiopent și diglucuronid bilirubină* totalmente este blocat, sau în cazul icterului hemolitic, când acest proces este îngreuiat din cauza că hepatocitele sunt suprasolicitate în procesul de conjugare a bilirubinei libere. În asemenea circumstanțe, cantitatea de urobilinogen, necaptată de celulele hepatice, nimerește în circulația sanguină și este, fiind eliminată cu urina (*urobilinuria*).

Cea mai mare parte a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă procesului de oxidare(+O₂) cu formarea de *stercobilină* care în totalitate este eliminată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în intestin prin sistemul venelor hemoroidale, acolind ficatul, nimerește în circulația sanguină, rinichi și eliminându-se cu urina se oxidează cu formarea de *stercobilină* în urină sau (actualmente în clinică) denumiți și *corpi urobilinoizi* (denumire generică a fracției sumare a metabolizilor bilirubinei eliminați cu urina).

Așadar, perturbarea proceselor de formare și de evacuare a bilei se manifestă prin următoarele sindroame: *colestaza, acolia, colemia, icterul, hiperbilirubinemia etc.*

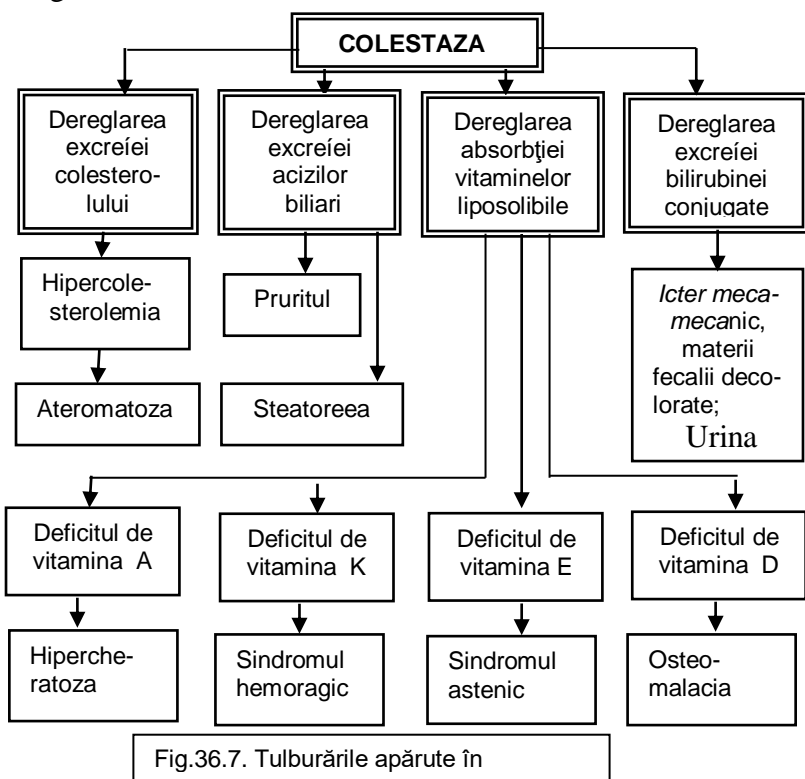
36.3. Colestaza

Colestaza reprezintă o stare patologică caracterizată prin dereglarea secreției bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) și secundară (*colestaza extrahepatică*).

Colestaza intrahepatică este determinată de dereglarea mecanismelor biliorecetoriei ale hepatocitelor. Ca consecință a colestazei intrahepatice apare creșterea concentrației de acizi biliari în hepatocite, mai cu seamă a acidului chenodezoxicolic care coduce la schimbări în structura membranei hepatocitelor cu alterarea acestora, precum și la inhibiția colesterolhidroxilazei - enzimei responsabile de sinteza acizilor biliari. Rezultă o biosinteză diminuată a acizilor biliari, cu toate consecințele respective.

Colestaza extrahepatică este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice cu staza bilei în aceste căi; se instalează colestaza extrahepatică care la rândul ei conduce la staza bilei în căile intrahepatice cu

pătrunderea ulterioară a bilei în vasele limfatice, circulația sanguină ceea ce determină apariția *colemiei*. Tulburările apărute în colestază sunt reprezentate în fig.7.



36.4. Colemia

Colemia reprezintă un sindrom complex determinat de pătrunderea bilei în sânge. Se caracterizează prin creșterea în sânge a concentrației tuturor constituenților bilei: acizilor biliari, bilirubinei conjugate, colesterolului, fosfolipidelor etc.

Acizii biliari, acționând asupra centrului nervului vag precum și asupra nodului sinuzal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodului sinuzal

și la apariția bradicardiei sinuzale, diminuarea debitului cardiac cu instalarea stării colaptoide (micșorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari excită terminațiunile nervoase ale pielii ceea ce provocă *pruritul*. Ei ușor leagă ionii de Ca^{++} ceea ce conduce la tulburarea coagulabilității sângelui.

36.5. Acolia

Acolia reprezintă o stare patologică caracterizată prin blocarea pătrunderii bilei în duoden. De regulă se întâlnește în caz de obstrucții sau comprimări ale căilor biliare. Se manifestă prin dereglarea emulsionării, scindării și absorbției lipidelor cu instalarea sindroamelor de *maldigestie*, *malabsorbție* a lipidelor soldându-se cu eliminarea abundentă a grăsimelor cu materiile fecale (*steatoree*).

În acolie este dereglată și absorbția vitaminelor liposolubile, mai cu seamă a vitaminei K, ceea ce conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X și V cu tulburarea coagulabilității sângelui. Lipsa sărurilor biliare în intestin conduce la tulburarea multipleror funcții expuse mai sus.

36.6. Icterele și hiperbilirubinemiile

Icterul reprezintă un simptomocomplex caracterizat prin îngalbinirea sclerelor, mucoaselor și pielii, apărută ca rezultat al creșterii cantității de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemia*).

Clasificarea icterelor. De reținut că icterul determinat de hiperbilirubinemie este *icterul adevărat*. Îngalbinirea tegumentelor poate apărea și în urma consumului exagerat de morcovi, bostan, administrarea unor substanțe medicamentoase, de ex, acrihinei etc. În asemenea circumstanțe e vorba de *icterul fals*.

Așadar, hiperbilirubinemia este principalul simptom biochimic pentru toate tipurile de icter, fiind instalată prin diverse mecanisme vezi fig.8:

a) *prin hiperhemoliză* cu o supraproducție de bilirubină liberă;

b) *prin captarea insuficientă a bilirubinei lebere*, cauzată de alterări ale endotelului sinusoidal și ale microvililor polului sanguin al hepatocitelor;

c) prin conjugarea insuficientă a bilirubinei libere ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale de conjugare și al mitocondriilor furnizoare de energie necesară conjugării;

d) prin excreția suprimată a bilirubinei conjugate, apărută ca rezultat al alterării aparatului Golgi, a lizozomilor și a microvililor polului biliar al hepatocitelor;

e) prin regurgitarea bilirubinei conjugate în sânge ca urmare a alterărilor hepatocelulare sau a dereglării procesului de

evacuare a bilei în duoden. În sânge poate fi mărită cantitatea de bilirubină liberă sau/și de bilirubină conjugată.

B I L I R U B I N A L I B E R Ă	ICTER HEMOLITIC	1. Hiperhemoliza hematiilor se constată în: (anemia hemolitică, hematome, infarct miocardic)	
	I C T E R P R E M I - C R O Z O M A L H E P A T O C E L U L A R	ICTER PREMI-CROZOMAL	2. Captarea defectuoasă a) alterarea endotelului sinusoidal b) alterarea microvilelor polului sanguin se constată în: sindr. Gilbert, hepatite acute și cronice, ciroză
		ICTER MICROZOMAL	3. Tulburarea capacității de conjugare a) deficitul enzimelor microzomale de conjugare b) deficit de mitocondri – furnizatori de energie pentru procesul de conjugare (sindr. Crigler-
		ICTER POSTMI-CROZOMAL	4. Insuficiența de excreție a hepatocitelor a) alterarea aparatului Golgi b) alterarea lizozomilor c) alterarea microvilelor polului biliar (sindr. Dubin-Johnson, Rotor) 5. Regurgitarea în sânge a bilirubinei conjugate a) alterarea hepatocitelor se constată în: ciroza biliară, hepatoză holestatică, insuficiența hepatocelulară
B I L I R U B I N A C O N J U G A T Ă	ICTER POST-HEPATIC	b) imposibilitatea evacuării bilei în duoden se constată în: sindromul de colestaza, calculi în caile biliare	

Fig.36.8. Clasificarea icterelor

Hiperbilirubinemia (fracția neconjugată) este cauzată de următorii factori:

- hiperhemoliză;
- leziuni ale endoteliului sinusoidal;
- leziuni ale microvililor polului sinusoidal;
- deficit al enzimelor microzomale de conjugare;
- reprimarea funcției mitocondriilor - organite, responsabile de furnizarea de energie.

Toți acești factori vor contribui la apariția așa-numitului *icter acoloric*, întrucât bilirubina liberă este impermeabilă pentru filtrul renal.

În schimb, alterarea aparatului Golgi, a lizozomilor și a microvililor polului biliar al hepatocitelor, precum și obstrucția sau comprimarea căilor biliare extrahepatice vor determina apariția *hiperbilirubinemiei (fracției conjugate)*; se instalează așa-numitul *icter coloric*; bilirubina conjugată, fiind solubilă în apă, ușor trece filtrul renal și se elimină cu urina.

După patogenie deosebim:

- a) *icter prehepatic (hemolitic)*;
- b) *icter hepatic (hepatocelular)*, sau *prenchimatos și*
- c) *icter posthepatic (mecanic)*.

İcterul prehepatic (hemolitic) apare ca rezultat al hemolizei sau eritropoiezei inefective cu formarea în cantități mari de bilirubină liberă.

Etologia. Factorii etiologici sunt identici cu cei ce provoacă hemoliza fie intracelulară sau intravasculară (vezi și “Anemiile hemolitice”).

Patogenia. Hiperhemoliza este veriga patogenetică principală a icterului prehepatic (hemolitic) cu instalarea hiperbilirubinemiei (*fracției libere*), deși aceasta din urmă în icterul hemolitic se poate explica și prin alte mecanisme.

Unul din aceste mecanisme rezultă din faptul că în acest icter supraproducția de bilirubină liberă depășește cu mult capacitatea funcțională a hepatocitelor (apare o insuficiență relativă a hepatocitelor de a capta și a conjuga bilirubina liberă).

Un alt mecanism constă în faptul că factorii hemolizanți pot poseda și acțiune hepatotoxică cu dereglarea proceselor de transport și metabolism al bilirubinei libere. Întrucât aceste mecanisme ale hiperbilirubinemiei sunt determinate de alterări intrahepatice (la nivelul premicrozomal și microzomal al

ficatului) ele nu pot fi considerate ca mecanisme principale ale icterului prehepatic (hemolitic).

Manifestările. Cantitate mare de bilirubină liberă captată în ficat duce la o intensificare marcată a procesului de conjugare a bilirubinei libere. Se produce o creștere considerabilă și a cantității de bilirubină conjugată (fig.9). Aceasta din urmă, eliminată împreună cu bila în intestin conduce la formarea unui surplus de urobilinogen, stercobilinogen și stercobilină, ceea ce determină supracolorarea mareriilor fecale, icterul fiind acoloric (în urină nu se va depista acizii biliari), întrucât bilirubina liberă, conjugată cu albumina, este impermeabilă pentru filtrul renal. În schimb, în urină se va constata o cantitate mare de *urobilinoizi* (fracția sumară de stercobilina+urobilina) cu predominarea fracției de stercobilină.

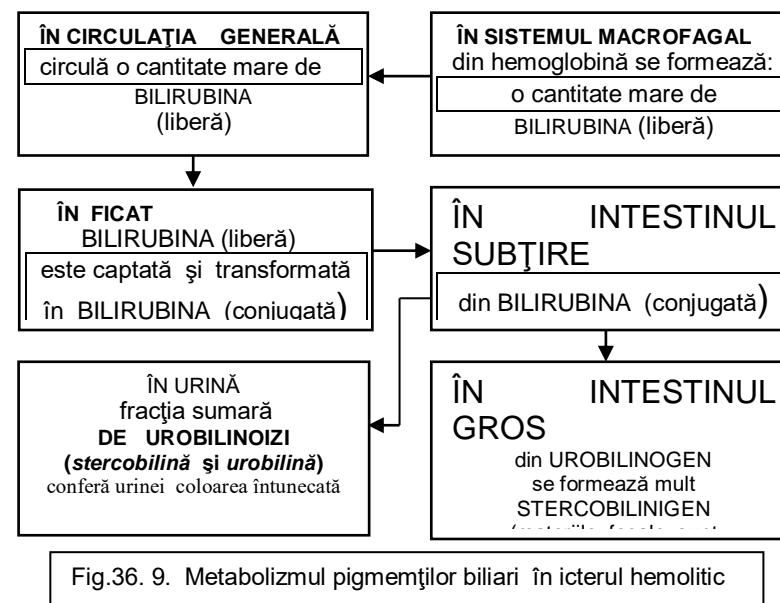


Fig.36. 9. Metabolismul pigmenților biliari în icterul hemolitic

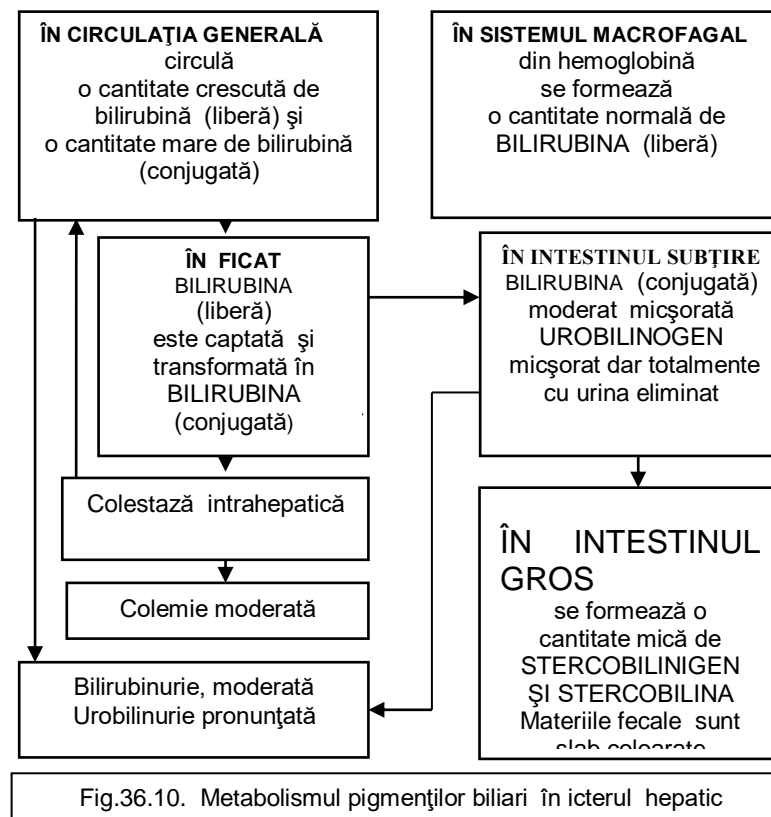
Mecanismul apariției urobilinei în componența urobilinoizilor se explică prin faptul că hepatocitele, fiind suprasolicitate de conjugarea bilirubinei libere,

nu sunt capabile de a transforma întreaga cantitate de urobilinogen (circuitul hepatoenteral) în diglucuronidbilirubină și pentdiopend, ceea ce determină pătrunderea urobilinogenului (necaptat) în circulația sanguină, rinichi și eliminarea acestuia cu urina.

Icterul hepatic (perenchimatos) este determinat de alterări complexe ale parenchimului ficatului, manifestate prin dereglarea proceselor de captare, transport, metabolism și excreție a pigmentilor biliari (fig.10.), precum și printr-o diversitate de simptome biochimice și clinice determinate de tulburarea funcțiilor hepatocitelor alterate.

Etiologia. Factorii etiologici pot fi de origine infecțioasă (bacteriile, virușii) și neinfecțioasă (substanțe organice și neorganice cu acțiune hepatotoxică, de ex., tetraclorura de carbon, arseniu, fosforul, toxinele ciupercilor otrăvitoare, unele substanțe medicamentoase - cloropromazina, steroizii, tetraciclina, dozele mari de alcool, anticorpii, limfocitele sensibilizate etc.).

Patogenia. De menționat că caracterul și manifestările apărute în icterul hepatic vor depinde atât de locul unde acționează factorul nociv, de gradul leziunii, cât și de masa hepatocitelor alterate.



De regulă leziunea poate începe cu schimbări în structura membranelor celulare, cu modificări ale activității enzimelor microzomale, fiind soldată cu distrofia celulelor hepatice (*sindromul citolitic*).

În dependență de locul alterării și de originea modificărilor fiziopatologice icterul hepatic poate fi:

- a) *premicrozomal*,
- b) *microzomal și*
- c) *postmicrozomal*.

a) *Icterul hepatic premicrozomal* apare în caz de leziuni ale endoteliului sinusoidal al hepatocitelor, cu micșorarea suprafeței de absorbție a acestora, ceea ce conduce la scăderea capacității de captare și transportare a bilirubinei libere în hepatocit. Această se explică prin sinteza diminuată a *ligandinei* - proteina Y responsabilă de captarea și transportul bilirubinei libere. Leziunea endoteliului sinusoidal și a microvililor polului vascular al hepatocitelor reprezintă o „disfuncție hepatică genetic determinată” (*sindromul Gilbert*) cu schimbarea permeabilității membranei hepatocitelor. În acest sindrom, din cauza micșorării activității enzimei UDP-glicuronidtransferazei este parțial împiedicată pătrunderea bilirubinei libere în hepatocit. Apare o *hiperbilirubinemie moderată (fracția liberă)*, urina și materiile fecale fiind normal colorate.

b) *Icterul hepatic microzomal* se caracterizează prin tulburarea capacității de conjugare a bilirubinei libere apărută ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale și al mitocondriilor furnizătoare de energie necesară pentru procesul de conjugare cu instalarea așa-numitului sindrom *Crigler-Najjar*. În acest sindrom concentrația bilirubinei libere din plasmă atinge valori foarte mari. În cazul în care cantitatea de bilirubină liberă în sânge atinge cifrele 200 – 300 mmol/l, ea fiind solubilă în lipide ușor trece filtrul hematoencefalic și interacționând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor ușor pătrunde în celulele nervoase cu instalarea *encefalopatiei bilirubinice*.

Este vorba de apariția *icterului nuclear*, întâlnit la nou-născuții cu deficit ereditar al glicuroniltransferazei și caracterizat printr-o intoxicație foarte gravă incompatibilă cu viața. De menționat că la nou-născuți în prima săptămână de viață se poate constata o micșorarea temporară a activității glicuroniltransferazei ceea ce conduce la apariția *icterului fiziologic tranzitoriu*.

c) *Icterul hepatic postmicrozomal* apare ca rezultat al alterării sistemului Golgi, a lizozomilor și a microvililor polului biliar al hepatocitelor și se caracterizează prin deficit de excreție a bilirubinei conjugate.

Tulburările excreției bilirubinei conjugate spre capilarele biliare conduc la pătrunderea parțială a acestei fracții în sânge (de ex., în *sindromul Dubin-Johnson și Rotor*). În aceste sindroame se constată *hiperbilirubinemia* (fracția conjugată) și *bilirubinuria*. Concomitent se micșorează cantitatea de stercobilină eliminată cu materiile fecale și cu urina.

Prin urmare, în patogenia icterului hepatic deosebim 3 mecanisme principale:

a) *mecanismul hepatocelular*, determinat de leziunea structurii cu tulburarea funcției hepatocitelor și instalarea sindromului citolitic, care în sfârșit poate conduce la insuficiența hepatică;

b) *mecanismul colestatic*, apărut ca rezultat al colestazei intrahepatice la nivelul hepatocitelor cu dereglarea metabolismului componentilor bilei ceea ce poate complica sindromul citolitic. În această situație se constată bilirubinemie, în schimb este redusă eliminarea de urobilinoizi cu materiile fecale și cu urina;

c) *mecanismul enzimatic*, determinat de defecte ereditare cu tulburarea activității sau sintezei enzimelor responsabile de metabolismul intrahepatic al bilirubinei. În aceste condiții funcțiile ficatului, care nu depind de metabolismul pigmentilor biliari, sunt doar parțial lezate.

Manifestările. De menționat că în icterul hepatic orice lezare a hepatocitelor va conduce la absorbția inversă a bilei (din căile biliare intrahepatice - în sânge) cu creșterea *bilirubinei conjugate în sânge*, mai cu seamă a monoglicuronidbilirubinei, formată în hepatocite și prezentă în bila hepatică. Rezultă că *colemia* și *hiperbilirubinemia* în icterul hepatic apare primar în sângele venei centrale a lobulului hepatic.

Concomitent se constată și creșterea concentrației de bilirubină liberă - *bilirubinemia* (fracția liberă), datorită activității reduse a glicuroniltransferazei din hepatocitele lezate.

Colemia va condiționa evoluția sindromului colemic, caracterizat prin mărirea concentrației în sânge a tuturor constituenților bilei: *hipercolesterolemia*, *colalemia* (prezența acizilor biliari în sânge) etc. De menționat faptul că în icterul hepatic sindromul colemic este moderat în comparație cu cel pronunțat apărut în icterul mecanic.

Apariția pruritului în icterul hepatic se explică nu numai prin acțiunea acizilor biliari, pătrunși în sânge, dar și prin acțiunea substanțelor biologice active (histaminei, serotoninei, bradikininei etc.) care sunt insuficient metabolizate și eliminate în sânge din hepatocitele alterate.

Mai complicat este și mecanismul *tulburării coagulabilității sângelui* în icterul perenchimatos, deoarece în afara acțiunii acizilor biliari de a lega ioni de Ca^{++} , intervine și sinteza diminuată de proteine specifice (a protrombinei,

proconvertinei, accelerinei, fibrinogenului etc.), necesare în procesul hemostazei, determinând astfel apariția *sindromului hemoragic*.

Un semn specific în fazele incipiente ale icterului hepatic, determinat de lezarea hepatocitelor e creșterea în sânge a nivelului transaminazelor hepatice – *alaninaminotransferazei* și *aspartataminotransferazei* ieșite din hepatocite prin membrana celulară alterată.

Culoarea brună a urinei în icterul hepatic se explică prin *bilirubinurie* (bilirubina conjugată permeabilă pentru filtrul renal) și cantitatea mare de *urobilinoizi* (stercobilină+urobilină) în urină cu predominarea fracției de *urobilină*, în timp ce *stercobilina* în urină se va constata în cantități infime.

Urobilinuria exagerată în icterul hepatic apare în rezultatul perturbării procesului de transformare a urobilinogenului (circuitului hepatoenteral). Aastă perturbare se constată chiar în faza inițială a hepatitei acute virotice. Urina supracolorată în primele ore de boală reprezintă un simptom specific esențial în diagnosticul precoce al hepatitei acute.

De menționat că în icterul hepatic cantitatea de bilă excretată în duoden e diminuată; apare *hipocolia* (micșorarea cantității de bilă evacuată în duoden), tulburările digestive fiind mai puțin exprimate decât în *acolie* (lipsa evacuării bilei în duoden), apărută în icterul mecanic.

În schimb, modificările inflamator-degenerative în această formă de icter sunt mai pronunțate, ceea ce determină dereglarea tuturor funcțiilor hepatice, mai cu seamă a metabolismului intermediar lipidic, proteic, glucidic etc.

Icterul posthepatic (mecanic) este determinat de creșterea nivelului de bilirubină conjugată în sânge în rezultatul obstrucției, comprimării sau obturării căilor biliare, cu instalarea sindroamelor de colestază și colemie. Obstrucția, comprimarea sau obturarea căilor biliare pot fi condiționate fie de formarea de calculi în vezicula și căile biliare, de ex., în colelitiază, fie de tumori ale glandei pancreatice, sau de procese inflamatoare ale căilor biliare.

În aceste circumstanțe este împiedicată pătrunderea bilei în duoden, iar lipsa bilei din intestin (*acolia*) mai cu seamă a sărurilor acizilor biliari conduce la dereglarea activității lipazei pancreatice, la diminuarea procesului de scindare, emulsionare și absorbție a lipidelor cu instalarea sindroamelor de *maldigestie*, *malabsorbție a grăsimilor*, cu apariția *steatoreei* etc. Mai mult ca atât, evacuarea insuficientă a bilei în icterul mecanic va conduce la acumularea

bilei în căile biliare cu instalarea *colestazei*. În rezultatul colestazei are loc dilatația ductililor și capilarelor biliare, cu reîntoarcerea și pătrunderea inversată a bilei concentrate din vezicula biliară și căile biliare extrahepatice în căile biliare intrahepatice, spațiul Disse, în căile limfatice și apoi în torentul circulator cu apariția *sindromului colemic*.

În rezultaul colemiei în sânge pătrunde împreună cu bila toți constituenții acesteia. Se constată creșterea conținutului de bilirubină conjugată, colesterol, acizi biliari conjugați, fosfataza acidă, etc. Acizii biliari provoca bradicardia și starea colaptoidă, iar prin excitația terminațiilor nervoase ale pielii se explică apariția pruritului (fig.11).

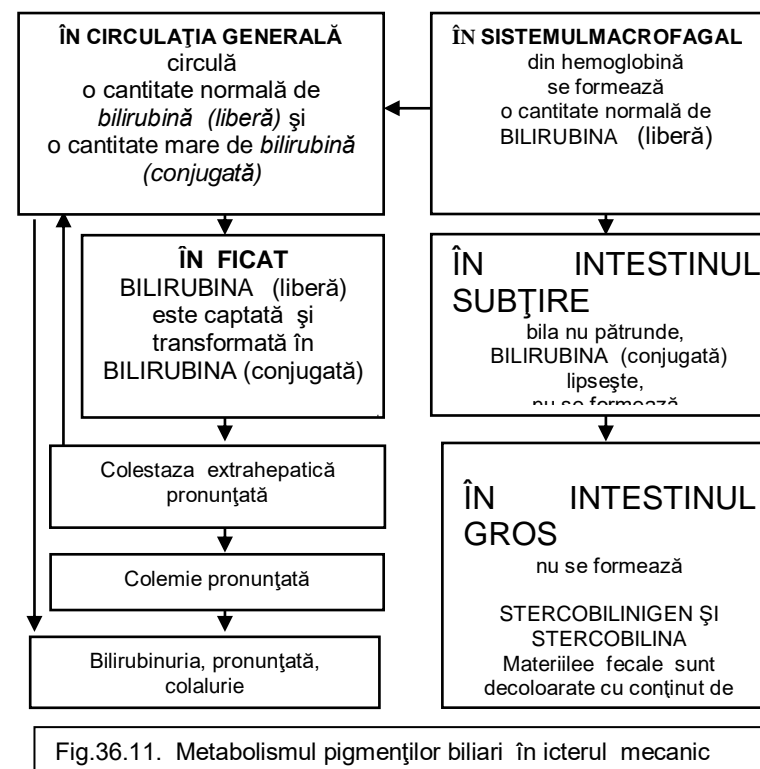


Fig.36.11. Metabolismul pigmenților biliari în icterul mecanic

Acizii biliari acționează toxic și asupra sistemul nervos central, micșorând activitatea neuronilor inhibitori ai creierului, ceea ce determină excitația

exagerată ce alternează cu depresiunea, somnolența ziua și insomnia noaptea etc. Deoarece acizii biliari leagă ușor ioni de Ca^{++} , ei vor interveni și în mecanismul *tulburării coagulabilității* sângelui.

De reținut de asemenea că din cauza deficitului de absorbție a vitaminei K apar tulburări de coagulabilitate prin deficit de protrombină (*hipoprotrombinemie*) cu instalarea *sindromului hemoragic*. Creșterea nivelului de colesterol în sânge (*hipercolesterolemia*) conduce la depozitarea acestuia în epidermis cu apariția așa-numitelor *xantoame*.

Pe fondalul acoliei, are loc reducerea activității lipazei, tripsinei, amilazei cu dereglarea digerației protidice și celei glucidice, decolorarea materiilor fecale (lipsește stercobilina),

În lipsa acizilor biliari poate să apară și disbacterioza care contribuie la intensificarea proceselor fermentative, iar ca rezultat apare meteorismul, slăbește peristaltismul intestinal, ceea ce duce la instalarea *constipației*. Uneori constipația poate fi alternată cu *diareea* din cauza slăbirii proprietăților bactericide ale bilei. În urină se constată *bilirubinurie* și cantități mari de acizi biliari (*hipercolalurie*).

În cazul în care staza biliară este de lungă durată, ea poate determina și apariția colestazei intrahepatice cu creșterea constituenților bilei în hialoplasma hepatocitului, provocând unele tulburări de metabolism. De ex., pot fi inhibate procesele oxidative și sinteza de ATP hepatic, iar paralel poate fi stimulat consumul legăturilor fosfatmacroergice.

Acizii biliari reținuți acționează direct asupra reticulului endoplasmatic. Pigmenții biliari, acționând prin competiție pentru energie, inhibă sintezele enzimatic. În asemenea condiții icterul mecanic se poate asocia cu cel hepatic cu o evoluție mai gravă, uneori cu tendința de a evolua în insuficiența hepatică.

36.7. Litiiza biliară

Colelitiiza reprezintă formarea de calculi în căile biliare cu preponderență în vezicula biliară. De regulă, calculii biliari sunt constituiți din colesterol, pigmenți biliari, săruri de calciu etc. Deosebim: *a) calculi colesterinici, b) bilirubinici și c) micști*.

a) calculii colesterinici radiari au volumul mic, forma ovală cu suprafață regulată sau ușor rugoasă. Se pot constata în absența inflamației și sunt

radiotransparenți. La tăierea transversală a calculului se observă centrul cristalizat constituit din pigmenți și săruri de calciu, iar la periferie calculul este hașurat cu linii radiare.

b) calculii bilirubinici apar în staza biliară, au culoarea întunecată, volumul mai mic decât la cei colesterinici, cu suprafața neregulată. Se pot constata în prezența inflamației, sunt multipli și radioopaci. De menționat că calculii bilirubinici fără conținut de colesterol se întâlnesc foarte rar, ceea ce explică rolul premordial al colesterolului în formarea de calculi biliari.

c) calculi micști, constituiți din colesterol, bilirubinat de calciu și bicarbonat de calciu. Se constată mai frecvent în vezicula biliară, sunt multipli, neregulați, având o suprafață riguroasă, uniori șlefuită. Apar în rezultatul inflamației veziculei și căilor biliare și sunt radioopaci. Foarte rar se întâlnesc calculii biliari de culoare albă, foarte duri, formați din masele proteice, rămășițe celulare îmbibate cu sărurile de calciu. De regulă, sunt rezultatul modificărilor inflamatorii în căile biliare.

Etiologia și patogenia. E știut faptul că în bilă acizii biliari mențin colesterolul în starea lichidă. Micșorarea concentrației acizilor biliari în bilă este elementul litogen principal, care conduce la înstabilitatea colesterolului în soluția coloidală a bilei și la sedimentarea acestuia.

Diminuarea acizilor biliari în bilă se constată în caz de inflamații datorită exudatului inflamator, bogat în albumine cu sarcină electronegativă, în caz de infecții care pot produce modificări ale pH-ului și a încărcăturii electrice a coloizilor din bilă, în rezultatul stazei biliare, hipercolesterolemie etc.

În asemenea circumstanțe se micșorează solubilitatea acizilor grași, bilirubinatului de calciu și bicarbonaților de calciu, ceea ce favorizează sedimentarea colesterolului și formarea de calculi biliari.

36.8. Dereglarea funcției antitoxice a ficatului

Biotransformarea reprezintă funcția de protecție chimică a ficatului (denumită și *funcția antitoxică*), efectuată în hepatocite prin intermediul sistemului enzimatic al reticulului endoplasmatic agranulocitar și mitocondriilor. Funcția antitoxică este destinată detoxificării substanțelor toxice de origine endo- și exogenă.

Reacțiile biochimice ce stau la baza biotransformării sunt foarte variate.

Prin intermediul proceselor de glicurono- și sulfoconjugare, acetilare, metilare, decarboxilare, dezaminare, oxidare, reducere ș.a., hepatocitele transformă metaboliții toxici, substanțele hepatotoxice în produși netoxici sau mai puțin toxici, eliminați din organism cu materiile fecale și cu urina.

De ex., amoniacul – metabolit foarte toxic este detoxifiat în ficat prin intermediul așa-numitei sinteze protectoare a ureei.

Metaboliții toxici de tipul indol, fenol, scatol sunt supuși procesului de sulfoconjugare. Bilirubina liberă, prin procesul de glicuronoconjugare, este transformată în bilirubina conjugată. Compușii conjugați sunt inofensivi și se elimină cu urină.

În ficat sunt metabolizați hormonii corticoizi (până la 17-cetosteroidi), hormonii tiroidieni, hormonii androgeni și estrogeni (gonadici și suprarenali), aldosteronul și hormonul antidiuretic, pigmentii și acizii biliari, o serie de substanțe presoare și depresoare, histamina și acetilcolina, substanțele provenite din putrefacția intestinală, unele medicamente – sulfamidele, analgeticele antibioticele etc.

De menționat că în procesul de biotransformare unii compuși netoxici sau puțin toxici pot deveni mai toxici. De ex., sulfanilamidele supuse în ficat procesului de acetilare devin mai puțin solubile și ușor sunt sedimentate în căile urinare ceea ce conduc la dereglarea funcțiilor rinichilor. Mai toxic pentru bolnavii cu boli hepatice e consumul de alcool etilic, întrucât oxidarea acestuia în ficatul alterat se soldează cu formarea în cantități mari a unui metabolit foarte toxic - *aldehida acetică* care din cauza blocării procesului de oxidare a grupelor aminice nu se transformă în acid acetic.

De reținut că celulele hepatice posedă și capacitatea de a capta selectiv din sânge și de a elimina prin bilă unele substanțe străine ne fiind supuse transformărilor biochimice. De ex., celulele *Kupffer* captează din sânge diferiți coloranți, substanțe coloidale, fiind apoi eliminate prin bilă, deoarece ele sunt impermeabile pentru filtrul renal.

Mai mult ca atât, celulele Kupffer, prin intermediul fagocitozei active înlătură din sânge diferiți agenți infecțioși, substanțe corpusculare, complexe antigen-anticorp, fragmentele celulare necrotizate, etc., fapt ce explică rolul

funcției imune protectoare a acestor celule (denumite și macrofage fixate ale ficatului, celule stelate ale ficatului, reticuloendoteliocite).

Prin urmare, în insuficiența hepatică invadarea organismului cu metaboliți toxici, cu substanțe hepatotoxice este cauzată și de biotransformarea insuficientă a ficatului caracterizată prin:

- dereglarea catabolismului hormonilor steroizi (diminuarea nivelului de 17-cetosteroidi în urină, în schimb în sânge va crește nivelul de corticosteroidi cu manifestări clinice asemănătoare celor din sindromul Cushing - striuri ale pielii, fața mongoloidă, hirsutism etc.);

- acumularea în sânge a metaboliților toxici (amoniacului, neiromediatorilor falși, aldehydei acetice, fenolului, scatolului, indolului, etc. cu instalarea apariția comei hepatice;

- tulburarea metabolizării ADH-lui și aldosteronului cu retenția de apă și tendință la edem interstițial generalizat;

- tulburarea detoxificării hormonilor estrogeni, ceea ce determină la bărbați atrofie testiculară, sterilitate, ginecomastie, depilare etc;

- blocarea metilazelor, urmată de diminuarea sintezei creatinei, adrenalinei, metilnicotinamidei, acetilcolinei și soldată cu tulburări în transmiterea sinaptică neuromusculară;

- reducerea sintezei acidului hipuric din acid benzoic și glicocol;

- incapacitatea ficatului de a neutraliza excesul de histamină cu apariția hipotensiunii, vasodilatației capilare, exudației, precum și pruritului.

Așadar, tulburările funcției antitoxice, apărute în insuficiența hepatică vor determina o acumulare a produșilor de degradare metabolică și o incapacitate parțială sau totală a ficatului de a-i neutraliza, generând modificări la diferite niveluri: molecular, celular, tisular, la nivel de organ ceea ce determină variata expresie clinică a insuficienței hepatice, inclusiv și a comei hepatice cu prăbușirea tuturor funcțiilor ficatului.

36.9. Coma hepatică

Din punct de vedere patogenetic se disting trei tipuri de come hepatice:

- *comă hepatocelulară*, în care manifestările clinice sunt rezultatul tulburărilor profunde ale funcției hepatocitelor datorită unor leziuni grave ale acestora;

- *coma amoniacală* din encefalopatia portocavă și
- *coma prin tulburări hidroelectrolitice*.

Patogenia. Manifestările clinice din cursul comei hepatice sunt o consecință a produșilor toxici care acționează la nivelul celulelor organismului în general și al celulelor nervoase în special. Un rol deosebit se acordă NH_3 și produșilor toxici din intestin. Datorită anastomozelor portocave, frecvent întâlnite în insuficiențele hepatice (în special cele cirotice), NH_3 și ceilalți produși toxici din intestin ocolesc ficatul pătrunzând direct în circulația generală și de aici în structurile celulare.

Toxicitatea amoniacului este în funcție de concentrația lui celulară și mai puțin de cea sanguină, existând o toleranță individuală pentru acest neurotoxic ce depinde, printre altele, de starea funcțională anterioară a SNC.

Tubul digestiv este sediul principal de formare a NH_3 care rezultă din hidroliza bacteriană a ureei.

O parte din NH_3 este absorbit la nivelul mucoasei intestinale și transportat prin intermediul sângelui port la ficat unde este extras și stocat cu glutamină până când este utilizat în sinteza ureei sau a proteinelor.

Ficatul are și capacitatea de a elibera amoniac în cursul degradării compușilor azotați și a dezaminării aminoacizilor.

Organismul poate neutraliza NH_3 prin două căi metabolice:

- ciclul ornitin care neutralizează amoniacul formând uree;
- ciclul glutamic care neutralizează NH_3 formând glutamină; vezi și fig.12.

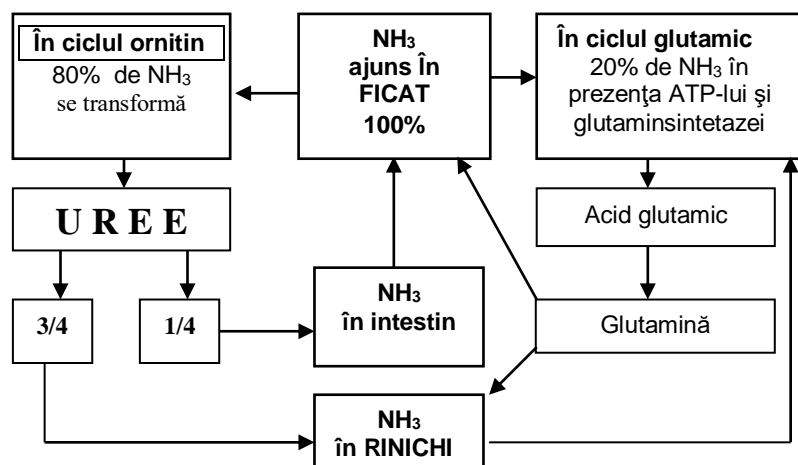


Fig.36.12. Circuitul schematic al NH_3 în organism

În insuficiența hepatică o parte din NH_3 intestinal ocoleşte ficatul, inclusiv ocoleşte și aceste două cai metabolice care neutralizează amoniacul. Se realizează astfel o *hiperamoniemie* cu acțiune toxică asupra sistemului nervos central.

În mod normal la nivelul celulei nervoase NH_3 este transportat prin intermediul acidului glutamic, care captându-l reversibil îl transformă în glutamină.

Cantitatea mărită de NH_3 din insuficiența hepatică, solicită la un moment dat întreaga rezervă de acid glutamic. Apare necesitatea de a sintetiza cantități mărite de acid glutamic, care poate fi realizată pe seama acidului alfacetoglutaric. Astfel, acidul alfacetoglutaric este sustras din ciclul Krebs.

Devierea acidului alfacetoglutaric duce la:

- scăderea acizilor tricarboxilici din ciclul acidului citric;
- acumularea de piruvat și lactat;
- reducerea consecutivă a consumului de oxigen;
- scăderea ATP-lui din cauza creșterii sintezei de glutamină;

În final, sustragerea acidului alfacetoglutaric în afara ciclului acidului citric, conduce la dereglarea echilibrului ciclului Krebs cu diminuarea fosforilărilor oxidative și metabolismul cerebral în genere.

Pe lângă NH_3 mai sunt și alți factori care participă la lezarea neuronului și care explică astfel patogenia comei hepatice. În aceste condiții la intoxicația amoniacală se adaugă aminele biogene, acizii grași cu lanțuri scurte, dereglările metabolismului proteic (hipoalbuminemia), tulburările coagulării, cetoacidoza, modificările echilibrului acidobazic, modificările electrolitice, hiperlactacidemia, hiperpiruvicemia, hipertensiunea portală precum și perturbarea tuturor celorlalte verigi ale metabolismului intermediar, realizând în ansamblu tabloul dinamic al comei hepatice. (v. și "Coma" v.I. p.471).

37. FIZIOPATOLOGIA RINICHIULUI

37.1. Dereglările filtrației glomerulare

37.2. Dereglările reabsorbției canaliculare

37.3. Dereglările secreției tubulare

37.4. Dereglările evacuării urinei

37.5. Dereglările funcției endocrine a rinichilor.

37.6. Insuficiența renală.

Funcția principală a rinichiului este menținerea homeostaziei mediului intern și anume a homeostaziei hidrice, volemice și homeostaziei hemocirculației, homeostaziei electrolitice (concentrația în lichide a ionilor de Na, K, Ca, Mg, Cl, fosfați), presiunii osmotice, echilibrului acidobazic (concentrația ionilor de hidrogen). Rinichii participă în metabolismul proteic, glucidic, lipidic, incretă renina, chinine, eritropoetine, prostaglandine și 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)₂D₃). Prin eliminarea urinei rinichii mențin concentrația optimă în mediul intern a metaboliților intermediari și finali.

Multiplile funcții ale rinichilor sunt efectuate de structurile specializate ale nefronului - unității morfofuncționale de bază a rinichiului. Principalele procese prin care nefronul efectuează funcțiile homeostatice sunt filtrația glomerulară, reabsorbția canaliculară, secreția canaliculară, evacuarea urinei prin căile urinifere, secreția endocrină de substanțe biologic active.

Nefronii constă din arteriola aferentă, care se ramifică în cca 50 capilare paralele, formând glomerulul renal. Capilarele glomerulului confluează în arteriola eferentă, care ulterior se ramifică dinou în capilare. Doar capilarele formate din arteriola eferentă confluează în venule. Capilarele glomerulare sunt acoperite de un strat de celule, care formează capsula Bowman, care la rândul-i trece în tubul proximal. În cavitatea capsulei Bowman are loc filtrația lichidului din capilarele glomerulare.

Tubul proximal continuă în ansa Henle, situată adânc în parenchimul rinichiului, unele anse ajungând până la suprafața medulei renale. Fiecare ansă este alcătuită dintr-o porțiune descendentă și una ascendentă. Pereții porțiunii descendente și a jumătății inițiale a celei ascendente sunt foarte subțiri și din

acest motiv segmentul este numit segmentul subțire al ansei Henle. Restul porțiunii ascendente a ansei Henle care se îndreaptă din nou spre corticală are pereții groși ca și celelalte porțiuni ale tubului urinifer; această parte a ansei Henle este denumită segmentul îngroșat al porțiunii ascendente.

La nivelul cortexului mai mulți tubi distali confluează și formează tubul colector cortical, care se întoarce din nou de la stratul cortical la cel medular, devenind tub colector medular, numit simplu tub colector.

Întregul sistem tubular al rinichilor este înconjurat de o rețea de capilare provenite din arteriola eferentă și denumită peritubulară. Cea mai mare parte a capilarelor rețelei peritubulare înconjoară tubii proximali, distali și colectorii corticali. Din porțiunile mai profunde a rețelei peritubulare se desprind ramuri capilare lungi, numite vasa recta, ce intră adânc în stratul medular însoțind ansele Henle, iar ulterior se varsă în venele corticale.

37.1. DEREGLĂRILE FILTRAȚIEI GLOMERULARE

Filtrația glomerulară reprezintă procesul de filtrare a lichidului din capilarele glomerulare în cavitatea capsulei Bowman prin filtrul renal. Lichidul care se flitrează prin glomerul în capsula Bowman este numit ultrafiltrat glomerular.

Filtrul renal este constituit din trei straturi suprapuse. Primul strat al filtrului renal este format de endoteliul capilar străpuns de numeroși pori cu diametrul de 50-100 nm, prin care nu pot trece doar celulele sanguine. Al doilea strat este membrana bazală, constituită dintr-o rețea tridimensională de glicoproteine înconjurate de matricea intercelulară; membrana bazală posedă o sarcină polianionică negativă. La microscopia electronica membrana bazală apare uniformă și, probabil, prezintă o sită fină, ce reține proteinele plasmatică cu masa moleculară mare. Al treilea strat este cel mai fin filtru constituit din epiteliul capsulei Bowman, care în locurile de contact cu capilarele glomerulare formează numeroase “piciorușe”, de unde vine și denumirea lor de podocite. Prin împletirea acestor “piciorușe” se formează fante intercelulare cu dimensiunile de 20-50 nm umplute cu sialoproteină. Glicocalixul micșorează și mai mult permeabilitatea filtrului renal, lăsând să treacă doar macromoleculele cu raza de 1,5 – 4,5 nm. Luând în considerație faptul, că glicocalixul are încărcătură negativă el prezintă un filtru selectiv mult mai drastic pentru

proteinele plasmatică polianionice (încărcate negativ), decât pentru cele neutre sau încărcate pozitiv. Aceasta explică reținerea selectivă în sânge a albuminelor. Selectivitatea permeabilității filtrului renal depinde de caracteristicile substanțelor care filtrează: de masa moleculară, încărcătura electrică și configurația sterică a moleculelor, starea lor de hidratare, vâscozitatea plasmei, gradientele presiunilor hidrostatice și coloidosmotice transcapilare și gradientele de concentrație ale substanței pe cele două fețe ale filtrului renal. Substanțele cu masa moleculară de până la 5200 filtrează la fel de ușor ca și apa, dar din proteinele cu masa moleculară de 69000 filtrează doar 0,5% din numărul de molecule. Putem considera că membrana glomerulară este aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatică, dar are o permeabilitate foarte mare pentru toate substanțele micromoleculare dizolvate în plasmă. Filtratul glomerular are aproape aceeași compoziție ca și lichidul care filtrează în interstiții prin porțiunea arterială a capilarului - nu conține celule sanguine, practic nu conține proteine (doar 0,03% proteine), conține substanțe micromoleculare organice și anorganice în concentrație practic egală cu concentrația acestora în plasma sanguină. Ultrafiltratul plasmei sanguine din cavitatea capsulei Bowman poartă denumirea de urină primară.

Filtrarea glomerulară este un proces fizic, determinat de interacțiunea următoarelor forțe: presiunea hidrostatică intraglomerulară, presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare și presiunea intracapsulară.

Rezultanta interacțiunii dinamice a celor trei forțe determină *presiunea efectivă de filtrare* (PEF), care se poate calcula după formula

$$PEF = Ph - (Po + Pc), \text{ în care:}$$

Ph - presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare (cca 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice - 70-80 mmHg); Po - presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatică din capilarele glomerulare - cca 25 mmHg;

Pc - presiunea intracapsulară determinată de presiunea intrarenală creată de capsula fibroasă inextensibilă a organului și de presiunea ultrafiltratului (cca 10 mmHg).

Calculată astfel presiunea efectivă de filtrare variază în limitele de 30-40 mmHg.

Volumul sumar al filtratului a doi rinichi constituie 125 - 130 mililitri pe minut, ceea ce corespunde unei cantități de 170- 180 litri de filtrat glomerular în

24 ore. Acest volum este rezultatul filtrării a 1000- 1500 litri de sânge care trece zilnic prin rinichi.

Debitul filtrării glomerulare rămîne în mod normal constant, datorită mecanismelor de autoreglare. Debitul filtrării glomerulare influențează și procesele de reabsorbție canaliculară. Astfel la un debit de filtrare foarte scăzut lichidul tubular va traversa tubii uriniferi atât de lent încât practic se va reabsorbi în totalitate și rinichii nu vor mai fi în stare să elimine substanțele reziduale. La un debit de filtrare mărit fluidul va trece atât de rapid prin tubi încât nu se vor putea reabsorbi substanțele necesare organismului.

Până în prezent nu există metode de determinare directă a valorii filtratului glomerular. Acesta se determină indirect, cu ajutorul metodelor clearance. Clearance-ul este volumul de plasmă depurat în fiecare minut de ambii rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanțe ce corespund următoarelor cerințe:

trec liber prin filtrul renal;

sunt biologic inerte;

nu se reabsorb și nu se secretă prin tubii uriniferi;

nu se metabolizează și nu se depozitează în rinichi sau în alte organe;

nu sunt toxice și nu influențează funcțiile renale;

pot fi dozate cu precizie în sânge și urină.

Substanța care indeplinește aceste condiții este inulina - un polizaharid vegetal cu greutatea moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

$$V_p = C_u \times V_u / C_p, \text{ unde:}$$

V_p - volumul de plasmă în ml epurat timp de un minut (clearance-ul); C_u - concentrația inulinei în urină, mg./dl;

V_u - volumul de urină, ml/ min; C_p - concentrația inulinei în plasmă, mg/dl. Astfel calculat, clearance-ul normal este egal cu 125- 130 ml/ min. Micșorarea clearance-ului denotă micșorarea capacității de filtrare a glomerulilor renali.

Filtrația glomerulară poate suferi modificări cantitative și calitative. Modificările calitative constituie devierile concentrației substanțelor filtrate în urina primară sau apariția în urină a substanțelor, care în normă nu se filtrează.

Din modificările cantitative face parte intensificarea sau diminuarea vitezei de filtrație și respectiv a volumului filtratului.

Filtrația glomerulară poate fi influențată de factori renali și extrarenali. La rândul lor factorii extrarenali pot fi suprarenali și subrenali.

Micșorarea filtrației glomerulare

Din *factorii suprarenali* ce micșorează filtrația glomerulară fac parte:

1) hipotensiunea arterială sistemică, chiar cu păstrarea presiunii arteriale în limitele eficienței autoreglării; scaderea presiunii arteriale sub 70 mm Hg (șoc de diferită genă, insuficiență circulatorie cardiacă, insuficiență vasculară, deshidratare, hemoragii) este însoțită de scăderea presiunii efective de filtrație și a debitului sanguin renal cu sistarea filtrației glomerulare. (De menționat, că în patogenia anuriei în cadrul șocului are importanță și alterarea ischemică a rinichiului, iar în insuficiența cardiacă decompensată se tulbură refluxul venos, ceea ce favorizează edemul parenchimului renal cu creșterea presiunii intrarenale și respectiv descreșterea presiunii efective de filtrație);

2) obstruarea, compresia sau obliterarea arterelor renale (tromboză, embolie, ateroscleroză) cu micșorarea debitului sanguin renal, a presiunii intracapilare și micșorarea presiunii efective de filtrație;

3) hipertonusul sistemului simpatoadrenal, hipersecreția de catecolamine medulosuprarenaliene sau excitarea aparatului simpatic renal, hipersecreția de renină, care conduc la constricția arteriolei aferente a glomerulului renal, scăderea presiunii intracapilare și reducerea presiunii efective de filtrație;

4) micșorarea lumenului arteriolei aferente (boala hipertensivă, arterioloscleroză) diminuează debitul sanguin glomerular, scade presiunea intracapilară și consecutiv reduce presiunea efectivă de filtrație;

5) mărirea presiunii coloidoosmotice a sângelui (deshidratări, administrarea preparatelor proteice) micșorează filtrația glomerulară prin micșorarea presiunii efective de filtrație. (Procesele patologice suprarenale ce afectează filtrația glomerulară - V. capitolele respective în "Fiziopatologie medicală", vol.I)

Din *factorii intrarenali* ce micșorează filtrația glomerulară fac parte:

micșorarea masei nefronilor funcționali cu reducerea ariei de filtrare (procese inflamatoare, necroza, nefrectomia, hidronefroza);

cauze intraglomerulare ce reduc debitul sanguin glomerular (proliferarea endoteliului capilarelor și celulelor mezangiale cu îngustarea lumenului vaselor);

sclerozarea glomerulilor și scoaterea acestora din procesul de filtrație;

îngroșarea membranelor bazale ca rezultat al precipitării complexelor imune ceea ce împiedică filtrația;

în bolile colagenice sistemice, vasculite generalizate. (Procesele patologice intrarenale ce afectează filtrația glomerulară - V. mai jos)

Cauzele *subrenale* sunt factorii, care crează dificultăți în calea evacuării urinei prin căile urinare:

nefrolitiază;

obstrucția sau strictura ureterelor și a uretrei;

hipertrofia prostatei. (Procesele patologice subrenale ce afectează filtrația glomerulară - V. mai jos)

Obstacolul de lungă durată în calea evacuării urinei conduce la creșterea presiunii în capsula Bowman cu scăderea considerabilă a filtrației glomerulare până chiar la sistarea filtrației.

Consecințele finale ale scăderii filtrației este oliguria (oliguria critică incompatibilă cu viața este micșorarea cantității de urină eliminată sub 400 ml în 24 ore), dishomeostaziile generale (hiperhidratarea, hipernatriemia, hiperkaliemia, acidoza, hiperazotemia).

Creșterea filtrației glomerulare

Cauzele posibile ale creșterii filtrației glomerulare sunt:

dilatarea arteriolei aferente ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare, a presiunii efective de filtrație și sporește cantitatea de filtrat (de ex., în stadiul de ridicare a temperaturii în febră);

constricția arteriolei eferente concomitent cu tonusul normal al arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare (la administrarea dozelor mici de adrenalină, în stadiul incipient al bolii hipertensive);

creșterea presiunii arteriale sistemice peste valoarea de 200 mmHg, ceea ce depășește limita de autoreglare a presiunii în capilarele glomerulare și conduce la sporirea proporțională a volumului filtratului glomerular și a cantității de urină eliminată;

hipoproteinemie absolută (inaniție, insuficiența hepatică, proteiunurie masivă) sau relativă (hiperhidratări, resorbția edemelor) cu scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui și respectiv cu mărirea presiunii efective de filtrație.

Consecința finală a măririi filtrației glomerulare poate fi (în funcție de reabsorbția canaliculară) poliuria, care la rândul-i conduce la deshidratare și dishomeostazii electrolitice.

Modificările calitative ale filtratului glomerular

Modificările calitative ale filtratului glomerular țin de compoziția lui chimică.

Proteinuria glomerulară. Proteinele din urina primară sunt de origine plasmatică și sunt determinate de creșterea permeabilității filtrului renal ca consecință a proceselor alterative, inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), a hipoxiei nefronului (insuficiența cardiocirculatorie, compresia rinichiului sau torsiunea pediculului renal).

Gradul alterării filtrului renal corelează cu permeabilitatea și pierderea selectivității, ceea ce se traduce prin creșterea masei moleculare și cantității totale de proteine filtrate. Astfel, rinichii sănătoși filtrează în 24 ore 5-30 grame de proteine cu masa moleculară mică, care ulterior sunt reabsorbite în tubii renali aproape totalmente, iar proteinuria fiziologică constituie nu mai mult de 100mg/24 ore.

Leziunile glomerulare ușoare determină proteinurii selective, în care albuminele reprezintă 85% din proteinuria totală, iar restul - globuline cu masa moleculară mică (alfa 1-globuline, siderofilină). Leziunile glomerulare grave antrenează proteinurii masive, neselective cu prezența în urină a transferinei, IgG, IgM și β -lipoproteine. Se consideră că nu există corelație directă între selectivitatea și valoarea cantitativă a proteiuriei. Proteinuria selectivă este frecvent întâlnită în sindromul nefrotic cu glomerulii aparent normali sau cu leziuni minime.

Substratul morfologic al proteinuriilor îl constituie leziunile focale sau difuze ale membranei bazale, însă gradul afecțiunii nu corelează cu selectivitatea sau valoarea proteiuriei.

După modul de manifestare proteinuriile glomerulare sunt intermitente și permanente. Proteinuriile glomerulare intermitente sunt induse de modificările hemodinamicii renale: pe de o parte, scade fluxul sanguin și consecutiv filtratul glomerular cu creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare, iar pe de altă parte, diminuează mecanismele de reabsorbție tubulară a proteinelor ca urmare a reducerii fluxului sanguin peritubular. După atare mecanism patogenic se dezvoltă proteinuria ortostatică și lordotică, proteinuria la frig, proteinuria de stază.

Proteinuriile glomerulare permanente au substrat organic determinat de procesul patologic respectiv (glomerulonefrite acute și cronice, amilidoze, diabet zaharat, colagenoze).

Hematuria

În condiții fiziologice cu urina se elimină pînă la 2000 eritrocite într-un minut, iar depășirea acestui număr constituie fenomenul patologic denumit hematurie. Semnificativ, hematuria poate fi provocată de numeroase afecțiuni generale (boli infecțioase acute și cronice, insuficiență hepatică, colagenoze, avitaminoze), afecțiuni renale (nefrite acute și cronice, nefrolitiază, nefrocalcinoza, oxaloza, tuberculoza, hidronefroza, infarctul renal, traumatisme lombare), afecțiuni ale căilor urinare (litiata vezicouretrală, tumori maligne și benigne, polipi vezicali, malformații vezicouretrale etc).

Hematuriile de origine glomerulară se caracterizează prin asociere cu cilindrii hematici. Mecanismul fiziopatologic ale hematuriilor glomerulare constă în diapedeza eritrocitelor prin filtrul renal hiperpermeabilizat.

Leucocituria glomerulară

Leucocituria este un semn general ale afecțiunilor renale și a tractului urinar, fiind întâlnită mai frecvent în infecția căilor urinare și mai rar în procesele degenerative renale sau în glomerulonefrite. Leucocituria asociată cu hematurii și cilindrii este de regulă de origine glomerulară. Ea se explică prin diapedeza abundentă a leucocitelor prin membrana filtrantă în cadrul glomerulonefritei cu componentă exudativă. Leucocituria mai mare de 100 în câmpul de vedere al microscopului se numește *piurie*.

Lipuria glomerulară

Lipuria reprezintă prezența în urină a diferitor fracții de lipide. Lipuria este consecința tulburărilor metabolice generale în cadrul sindromului nefrotic și a degenerescenței lipidice a epiteliului tubular.

Procese patologice intrarenale ce alterează filtrația glomerulară.

Glomerulonefritele acute. Glomerulonefrita este inflamația în focar sau difuză a glomerulilor renali.

Cauzele glomerulonefritelor pot fi factorii biologici (bacterii - streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica; virusul hepatitei B sau C, HIV, rujelei, varicelei, parotitei infecțioase, virusii Epstein- Barr, ECHO-, Coxsackie; rickettsii; paraziți - malarie, toxoplasmoză, trichineloză. Glomerulonefrită poate apărea în cadrul diabetului zaharat, amiloidozei, colagenozelor (LES, poliartrită reumatoidă), vasculitelor, în afecțiuni tumorale, după administrarea unor preparate medicamentoase (antibiotice, anticonvulsive, preparate cu conținut de Au, Bi, Hg), ca complicații postvaccinale, în dereglări circulatorii (pericardita constrictivă), tromboza venelor renale.

Patogenie. Leziunile glomerulare pot apărea prin mecanisme imune (cele mai frecvente), metabolice, hemodinamice, toxice, infecțioase s a .

Leziunile imune fac parte din diferite grupe de reacții alergice: reacții citotoxice citolitice tip II (depunerea în glomeruli a autoanticorpilor contra unor antigene din componenta glomerulilor (de ex., anticorpi contra membranei bazale glomerulare); reacții alergice tip III (complexi imuni circulanți) sau complexi imuni formați *in situ*, intraglomerular; reacții alergice celulare tip IV cu participarea limfocitelor sensibilizate. Astfel, autoanticorpii antiglomerulari depistați în sindromul Goodpasture sunt specifici pentru un antigen din lanțul

alfa3 al colagenului de tip IV din componenta membranei bazale glomerulare și alveolare. Acești epitopi sunt “ascunși” în interiorul moleculei de colagen, însă sunt “demascați” sub acțiunea unor factori nocivi (infecții, hidrocarburi s. a.), care denaturează molecula de colagen.

În afara de anticorpii antimembranari în glomerulonefrită se mai evidențiază și alți autoanticorpi – de ex., autoanticorpii antiendoteliali, care în glomerulonefrite și vasculite alterează celulele endoteliale , mărindu-le capacitatea de a fixa leucocite.

Antigenii din complexii imuni circulanți pot fi *exogeni* (streptococi, parazitari, virusul hepatitei B sau C, substanțele chimice - săruri de mercur, aur) sau *endogeni* (neoantigeni tumorali, crioglobuline, nucleoproteide, tireoglobulina).

La un raport cantitativ optim dintre antigeni și anticorpi, se formează complexi imuni precipitanți, care sunt fagocitați de macrofage; la excesul antigenului se formează complexi imuni, care nu sunt fagocitați, circulă în sânge și se depun în diverse organe, unde inițiază reacții alergice alterative. Depunerea complexilor imuni circulanți în rinichi este favorizată de suprafața endotelială mare, fluxul sanguin abundent, afinitatea electrostatică sau structurală cu componenții structurali ai filtrului glomerular.

Complexii imuni circulanți se depun subendotelial sau în mezangiu, iar complexii formați *in situ* se localizează subepitelial.

După depunerea complexilor imuni în glomerul urmează etapa de alterare a glomerulului prin activarea sistemului complementului, a factorului Hageman, sistemului coagulant și fibrinolic cu inițierea reacției inflamatorii. Reacția inflamatoare este asociată de hiperpermeabilitate capilară, emigrarea leucocitelor, activarea plachetelor, activarea factorului Hageman, conversia plasminogenului în plasmină, care la rândul său activează complementul –astfel se încheie cercul vicios, care perpetuează procesul. Un fragment al factorului Hageman activează kalikreina până la bradikinină (amină vasoactivă) ceea ce accentuează și mai mult leziunea celulară. Nu în ultima instanță are loc activarea proceselor de peroxidare a lipidelor. Agresiunea prin radicali liberi a oxigenului, proteaze, limfokine. Mai târziu se produce o transvazare de fibrină și o organizare a acestea.

Polimorfonuclearele emigrate în glomerul eliberează substanțe biologice active (serotonina, histamina), care facilitează acumularea complexilor imuni, enzime lizozomale care alterează structurile glomerulare. Eliberarea constituenților trombocitari (adenozintrifosfatul, serotonina, prostaglandinele, factorul antiheparinic și de agregare) crește permeabilitatea vasculară, favorizând afluxul complexilor imuni și a leucocitelor.

O consecință generală a procesului este proliferarea celulelor epiteliale și mezangiale, din care cauză mulți glomeruli sunt blocați, iar glomerulii rămași neblocați devin hiperpermeabili.

Manifestările glomerulonefritei depind de localizarea leziunilor la nivelul nefronului:

- leziunile endoteliale și afectarea subendoteliului și membranei bazale conduc la agregarea leucocitelor, microangiopatii trombotice, vasoconstricție, blocul glomerulului; afectarea difuză bilaterală a rinichilor antrenează insuficiența renală acută;

- leziunile mezangiale determină proteinurie, hematurie ;
- leziunile membranare subepiteliale conduc la proteinurie importantă;
- leziunile celulelor epiteliale conduc la apariția insuficienței renale rapid progresante.

Glomerulonefritele cronice. Din punct de vedere al etiologiei și patogeniei se împart în două grupe mari - primare și secundare.

Glomerulonefrita cronică primară are ca bază existența unui focar de infecție streptococică cu producția permanentă de anticorpi antirinichi. În patogenia glomerulonefritei cronice secundare se discută intervenția a două mecanisme – reacția alergică de tip IV (celular) și reacția alergică de tip III (cu complexi imuni).

Glomerulonefrita cronică decurge cu predominarea proceselor proliferative - dezvoltare abundentă a matricei mezangiale, care este neomogenă, conținând depuneri proteice, lipidice, fibre de colagen, depuneri granulare constituite din imunoglobuline G și complement. Uneori se observă depuneri focale subepiteliale, alterarea pedicelilor, focare de proliferare epitelială în interiorul cărora se găsesc depozite de fibrină ca expresie a coagulării intravasculare. Celulele endoteliale proliferază îngroșând peretele capilar. Tubii suferă procese degenerative și atrofici induse de reducerea circulației peritubulare. Aceste

modificări morfologice și dereglări funcționale ale nefronului reprezintă substratul hematuriei microscopice, proteinuriei, hipertensiunii arteriale, edemelor, reducerii capacității funcționale renale.

Din *manifestările generale* ale glomerulonefritei cronice fac parte următoarele.

Hipertensiunea arterială este consecința mai multor mecanisme ce conduc la ischemia rinichiului - ca rezultat al leziunilor vasculare (arterioscleroza, proliferarea și îngroșarea endotelului, blocul capilarelor cu leucocite, complexi imuni, microagregate și trombi). Ischemia nefronului declanșează sinteza de renină care apoi induce formarea de angiotenzină și hipertensiunea arterială. Din alte mecanisme patogenetice ale hipertensiunii renale face parte pierderea de către rinichi a capacității de a inactiva substanțele presoare, deficitul sintezei de substanțe vasodilatatoare cu acțiune locală (prostaglandina E₂).

Proteinuria și hematuria sunt consecințe a creșterii permeabilității membranei glomerulare. Proteinuria poate avea ca consecință carența proteică, pierderea siderofilinei și anemia, iar pierderea urinară a imunoglobulinelor și complementului rezultă imunodeficiențe secundare.

Leucocituria este rezultatul emigrării leucocitelor din patul vascular în cavitatea capsulei Bowman.

Cilindruria este prezența în urină a pseudostructurilor cilindrice formate în tubii renali din eritrocite, leucocite, proteine, lipide, săruri, care se filtrează în cantități excesive în cadrul procesului inflamator.

Oliguria consecutivă scăderii filtrației glomerulare se datorește reducerii numărului de glomeruli funcționali și creșterii numărului nefronilor lezați.

Anemia se explică prin micșorarea secreției de eritropoetină de către rinichiul lezat, carența de Fe și proteine, cauzată de anorexie, vomă, deprimarea eritropoezei sub influența produșilor toxici, intensificarea hemolizei (toxică, infecțioasă).

Retenția hidrosalină (edemul, ascita, pleurezia) se explică prin acțiunea factorilor oncoosmotici – hipersecreția aldosteronului suscitată de hipoperfuzia renală cu retenția sodiului și proteinuria cu hipoproteinemie și scăderea presiunii coloidosmotice în sânge. La toate acestea se adaugă hiperpermeabilitatea

capilară, creșterea hidrofiliei tisulare, acidoza excretorie, hiperemia venoasă cardiogenă și a.

Hipoproteinemia (hipogamaglobulinemia, hipo- α 1-globulinemia), hiper- α 2 și hiper- β -globulinemia relative se datoresc în mare măsură proteinuriei. La factorii ce accentuează tulburările metabolice sus numite se asociază și malabsorbția proteică, incapacitatea ficatului de a compensa prin sinteză pierderile crescute de proteine etc.

37.2. DEREGLĂRILE REABSORBȚIEI CANALICULARE

Capacitățile de absorbție ale diferitor segmente tubulare nu sunt echivalente.

Epiteliul tubului proximal. Celulele tubului proximal (până la ansa Henle) asigură reabsorbția a 65% din filtratul glomerular total. Epiteliocitele tubului proximal manifestă un metabolism intens, conțin un număr mare de mitocondrii care asigură procesele extrem de intense ale transportului activ de substanțe. Partea apicală a membranei citoplasmice a celulelor epiteliale ale tubului proximal este dotată cu microvilozități și proteine transportoare care realizează co-transportul substanțelor absorbite din lumenul tubular în interstițiu (glucoza și aminoacizii) și antiportul substanțelor secretate din sânge în tubi (ionii de hidrogen).

Segmentul subțire al ansei Henle. *Epiteliul segmentului subțire al ansei Henle este bogat în celule cu margine în perie, dar care conțin doar câteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă.* Porțiunea descendentă a segmentului subțire a ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă, însă posedă o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu și alți ioni. Porțiunea ascendentă a segmentului subțire este mai puțin permeabilă pentru apă decât porțiunea descendentă.

Segmentul îngroșat al ansei Henle. Celulele epiteliale ale segmentului îngroșat al ansei Henle sunt similare celor din tubii proximali. Ele sunt adaptate pentru transportul activ al sodiului și clorului din lumenul tubular în interstițiu, fiind practic impermeabile pentru apă și uree.

Tubul distal este împărțit în segmentul de diluție și porțiunea terminală. În segmentul de diluție se reabsoarbe foarte ușor o mare cantitate de ioni, însă tubul este impermeabil pentru apă și uree. De aceea, acest segment contribuie la

diluarea lichidului tubular la fel ca și segmentul gros al ansei Henle. Epiteliul porțiunii terminale a tubului distal și a tubului colector este impermeabil pentru uree, și astfel întreaga cantitate de uree trece în tubul colector pentru a fi eliminată cu urina definitivă. Ambele segmente absorb masiv sodiul cu concursul aldosteronului. Porțiunea terminală a tubului distal și tubul colector cortical conțin celule epiteliale speciale, numite celule intercalate, care secretă ionii de hidrogen prin mecanism activ contra gradientului de concentrație, controlând astfel echilibrul acido-bazic al lichidelor organismului.

Porțiunea terminală a tubului distal și a tubului colector este permeabilă pentru apă doar în prezența hormonului antidiuretic, fiind impermeabilă în absența acestui hormon, ceea ce reprezintă un mecanism de control al gradului de diluție a urinei și menținerii homeostaziei hidrice.

Reabsorbția și secreția tubulară

Pe parcursul pasajului filtratului glomerular prin sistemul tubular renal, epiteliul tubular reabsoarbe din filtrat peste 99% de apă, precum și cantități mari de glucoză, aminoacizi, electroliți și alte substanțe. Substanțele reabsorbite trec în interstițiu și de aici în capilarele peritubulare și astfel se reîntorc în sânge, în timp ce concentrația acestora în urină scade. Alte substanțe sunt secretate din sânge în tubii renali, iar concentrația lor în urina tubulară crește. Reabsorbția și secreția prin epiteliul tubular au loc prin pinocitoză, difuziune liberă, difuziune facilitată, osmoză, prin potențial electrochimic și transport activ.

În tubii renali unele substanțe sunt în exclusivitate reabsorbite (glucoza), altele sunt supuse ambelor procese – reabsorbției și secreției (Na, K), iar unele substanțe sunt doar secretate (creatinina). Cea mai mare parte de substanțe sunt reabsorbite la nivelul tubilor proximali (cca 80%) - în întregime glucoza, mari cantități de apă (85%), ionii de Na și alți cationii, acizii aminați (98%), Cl⁻ (99%), HCO₃⁻ (80%), PO₄³⁻ (95%), K⁺ (100%), ureea (60%).

Reabsorbția fiecărei substanțe are mecanismele sale specifice.

Reabsorbția apei și a electroliților.

La nivelul tubului proximal sodiul și apa suferă un proces de reabsorbție activă. Reabsorbția sodiului la nivelul tubului proximal, numită reabsorbție obligatorie, este activă, cu consum de energie și este cuplată cu retrosorbția pasivă obligatorie a apei. La nivelul ansei Henle se reabsoarb 6% din apa filtratului, în tubul distal 9% și la nivelul tubului colector 4%. Reabsorbția

apei la nivelul tubilor contorți distali se efectuează în prezența hormonului antidiuretic (vasopresina). Vasopresina acționează asupra receptorilor specifici V_2 de pe membrana citoplasmatică a epitelocitului, activează adenilatciclaza intracelulară cu sinteza AMP-ciclic, care stimulează reorientarea agregatelor intramembranare în membrana lumenală și incorporarea în membrană a canalelor proteice, prin care apa poate să treacă liber.

Reabsorbția bicarbonatului se realizează într-un mod particular. Bicarbonatul din urina primară se leagă cu ionul de hidrogen secretat în tub cu formarea acidului carbonic. Ulterior acidul carbonic disociază în apă și dioxid de carbon, care difundează în interstițiu, unde se leagă cu ionul de hidrogen, formând acidul carbonic, care din nou disociază în ioni de hidrogen și bicarbonat.

Ionii de calciu și de magneziu se reabsorb activ, iar mai mulți anioni, în special ionii de clor, se reabsorb prin difuzie pasivă ca rezultat al gradientului electric care rezultă din reabsorbția cationilor.

Tulburarea reabsorbției apei în tubii proximali poate fi rezultatul conținutului sporit de substanțe osmotice nereabsorbite, ceea ce condiționează o diureză osmotică (diabetul zaharat, la administrarea diureticelor osmotice ca ureea, manitolul sau a furosemidului, care inhibă reabsorbția ionilor de Na). Micșorarea reabsorbției apei în tubii distali și colectori e determinată de insuficiența hormonului antidiuretic, distrofia epitelului tubular și inreceptivitatea la acest hormon (diabetul insipid). Deoarece tubii colectori trec prin stratul medular al rinichiului, patologia interstițială (amiloidoza, scleroza renală) va conduce la tulburarea reabsorbției apei.

Reabsorbția sodiului. Pe suprafața bazală și laterală a celulei epiteliale tubulare se conține un sistem de ATP-aze, care scindează ATP-ul și folosește energia eliberată pentru a reabsorbi ionii de sodiu din celulă în interstițiu și în același timp, pentru a transporta ionii de potasiu în celulă. Deoarece din celulă prin ionii de sodiu sunt scoase trei sarcine electrice pozitive dar cu ionii de potasiu sunt repompate numai două sarcini pozitive, interiorul celulei va avea un potențial negativ.

Transportul activ secundar se realizează prin intermediul multor tipuri de proteine transportoare de sodiu localizate în celulele epiteliale. Intrarea sodiului în celulă este cuplată cu transportul glucozei și aminoacizilor (co-

transport). Ionii de clor sunt reabsorbiți prin co-transport în porțiunea îngroșată a segmentului ascendent a ansei Henle.

În porțiunea descendentă a ansei Henle ionul de Na este secretat. În porțiunea ascendentă a ansei are loc retenția de ioni de H și potasiu, datorită excesului de sarcină negativă produsă de reabsorbția activă a sodiului. La aceasta se adaugă și mecanismul activ de secreție a K, prin intermediul ATP-azei Na/ K dependente.

În cadrul acidozei în ansa ascendentă, la fel ca și în tubii proximali, este eliminat mai mult ionul de H decât ionul de K.

În tubii distali reabsorbția sodiului este reglată de aldosteron. Cel mai important stimulator al secreției aldosteronului este scăderea raportului de Na și K plasmatic. Aldosteronul acidifică urina și alcalinizează plasma. Reglarea secreției de Na este importantă atât pentru homeostazia osmotică cât și pentru cea acido-bazică, având în vedere că acești ioni reprezintă 90% din totalul cationilor extracelulari.

Potasiul, care este reabsorbit la polul apical al celulelor epiteliale a tubilor proximali împreună cu Na și apa, este ulterior secretat în porțiunea ascendentă a ansei Henle și în tubii distali împreună cu H în schimbul ionilor de Na. Eliminarea K în tubii distali și colectori crește odată cu creșterea concentrației intracelulare a acestuia, la fel și sub influența aldosteronului, care reține în același timp sodiul. Atunci când concentrația extracelulară de K crește, acesta difundează în celulele epiteliale ale tubilor distali și colectori. O secreție pasivă a ionilor de K este determinată și de electronegativitatea tubilor uriniferi produsă de reabsorbția ionilor de Na.

Tulburarea reabsorbției Na se determină în insuficiența de aldosteron sau blocarea acțiunii aldosteronului de către inhibitori (aldacton). O mare cantitate de ioni de Na se pierde în cadrul alterării sau atrofiei epitelului tubular, ceea ce va conduce la deshidratare. Dereglarea reabsorbției ionilor de sodiu și a bicarbonaților se atestă în cadrul tulburărilor proceselor de acido și amoniogeneză la nivelul epitelului tubular, ceea ce va conduce la instalarea acidozei. În aceste cazuri incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de Na se traduce prin dishomeostazii osmotice, hidrice și acido-bazice.

Fosforul anorganic se reabsoarbe proximal în proporție de 80%-90%, iar *calciul* - 96% din cantitatea filtrată, restul fiind eliminat cu urina definitivă.

Transportul transtubular activ al fosforului este inhibat de parathormon (care favorizează reabsorbția calciului) și de hormonii corticoizi (care inhibă și reabsorbția calciului). Vitamina D stimulează reabsorbția fosfaților. De menționat, că reabsorbția calciului este influențată de calciemie (la concentrația calciului în sânge sub 8 mg/dL reabsorbția este stimulată, iar peste 10 mg% - inhibată).

Reabsorbția substanțelor cu valoare nutritivă:

În filtratul glomerular se conțin cinci grupe de substanțe cu valoare nutritivă deosebită pentru organism: glucide (glucoza), proteine, aminoacizi, ionii acetoacetat și vitaminele. Toate aceste substanțe sunt reabsorbite complet prin transport activ în tubii proximali.

Reabsorbția proteinelor. Prin filtrul renal în decurs de 24 ore trec cca 30 g de proteine. Aceasta ar reprezenta o pierdere masivă pentru organism dacă ele nu ar fi readuse în sânge. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni prea mari pentru a fi transportate prin mecanisme obișnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomenul de pinocitoză. Proteinele înglobate în epitelocit sunt scindate la nivelul endolizozomilor, iar produșii de hidroliză – aminoacizii, trec în circulația generală prin polul contralumenal al celulei tubulare. În filtrat mai sunt prezente și proteinele secretate de nefron - uromucoidul, mucoproteinele din componența membranei bazale glomerulare și produșii de degradare a fibrinei.

Proteinuriile tubulare se explică prin scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor filtrate glomerular, consecință a inflamației, distrofiei (amiloidoza, scleroza) sau descumării epiteliului tubular, tulburărilor limfocirculației în rinichi.

Reabsorbția tubulară a glucozei

La concentrația normală în sânge (cca 100 mg/dL) glucoza este complet reabsorbită pe parcursul primei treimi a tubului proximal și în urina definitivă lipsește.

Mecanismul reabsorbției glucozei este următorul. Hexokinaza din membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucozo-6-fosfat, care intră în celulă, iar sub acțiunea ulterioară a glucozo-6-fosfatazei glucoza este eliberată de esterul fosfat și reînțoarsă în sânge. Până la concentrații de 170-

180 mg/dL glucoza este în întregime reabsorbită; cantitatea ce depășește această glicemie pragală nu mai poate fi reabsorbită și rămâne în urina definitivă – survine glucozuria. Depășirea pragului renal de reabsorbție a glucozei este mecanismul glucozurii în hiperglicemiile fiziologice și, parțial, în diabetul zaharat. Glucozuria antrenează diureza osmotică, reducerea volumului de lichide extracelulare cu stimularea reabsorbției tubulare a ionilor de Na și glucoză, cu hiperglicemie secundară și scăderea temporară a glucozuriei. Hiperglicemia rezultantă din acest proces închide cercul vicios. Acesta este mecanismul patogenetic major în comele diabetice hiperosmolare și noncetonice.

Scăderea reabsorbției glucozei poate fi determinată de carența ereditară a enzimelor responsabile de reabsorbția glucozei (de ex., hexokinaza). În cazul în care deficitul de transport transtubular al glucozei este durabil se vorbește de diabet renal glucozuric, mecanismul căruia constă în reducerea transportului maxim de glucoză.

Glucozuriile cu hipoglicemie se observă în adenoamele pancreatice cu hiperinsulinemie, deoarece insulina are efect inhibitor asupra glucozo-6-fosfatazei renale.

Glucozuriile în intoxicații (uree, Pb, Hg) se explică prin efectul toxic direct asupra componentelor sistemului de transport transtubular. Astfel, diabetul renal întâlnit în intoxicațiile cu fericianură de K este consecința efectului toxic asupra hexokinazelor renale.

Reabsorbția aminoacizilor

Reabsorbția tubulară a aminoacizilor se efectuează prin mecanisme active specifice fiecărui grup de aminoacizi cu afinitate specifică față de transportor. Mecanismele de reabsorbție a aminoacizilor funcționează prin difuziune în virtutea gradientului de concentrație. Fiecare aminoacid are un anumit punct tubular în care valoarea reabsorbției este egală cu valoarea difuziunii; cu cât punctul de echilibru este situat mai proximal de tubul contort, cu atât eliminarea urinară a aminoacizilor respectivi va fi mai tardivă și mai redusă chiar în condiții de suprasolicitare a funcției tubulare.

Creșterea eliminării cu urina secundară a aminoacizilor se numește *aminoacidurie*. Aminoaciduria apare în cadrul defectelor ereditare a enzimelor

ce asigură transportul glucozei la nivelul tubilor proximali, în bolile renale cu alterări tubulare. Excreția excesivă de aminoacizi

s-a depistat în cadrul catabolismului intens în combustii, în afecțiuni hepatice. Unele grupe de aminoacizi au mecanisme comune de reabsorbție. Astfel în cadrul tulburării ereditare de reabsorbție a unui aminoacid (cistinei), se tulbură și reabsorbția altor aminoacizi (lizina, arginina, ornitina).

Defectul sistemelor enzimatică a epitelului tubilor proximali apare în *sindromul Fanconi*, manifestat prin dereglarea reabsorbției aminoacizilor, glucozei, fosfaților cu instalarea acidozei. Pierderea fosfaților conduce la apariția rahitismului rezistent la vitamina D (diabetul fosfat).

Reabsorbția tubulară a ureei

Urea este reabsorbită în proporție de 40% prin mecanisme pasive, care acționează pe tot parcursul sistemului tubular, în funcție de gradientii de concentrație tub - spațiu peritubular și de fluxul urinar. Rata excreției urinare a ureei este direct proporțională cu concentrația sanguină și invers proporțională cu permeabilitatea tubului distal.

Tulburările procesului de reabsorbție a ureei pot fi urmare a unui dezechilibru glomerulotubular cauzat de leziuni ale glomerulului cu eliminări mici de uree în ultrafiltrat, dar sunt uneori și consecințe a patologiei strict tubulare. Hipercatabolismul proteic asociat cu modificări hidroelectrolitice importante, care suprasolicită funcția tubulară determină retenția ureei în sânge. Hemolizele acute, bolile infecțioase grave, arsurile, deshidratările, diareele sunt stări, în care este depășită capacitatea de reabsorbție tubulară a ureei și retenția acesteia în sânge.

Procese patologice ce dereglează reabsorbția tubulară

Afecțiuni tubulare ereditare

Diabetul insipid nefrogen are la bază o anomalie ereditară, transmisă dominant și legată de sex și se caracterizează prin areactivitatea epitelului tubului contort distal la acțiunea hormonului antidiuretic, ceea ce dereglează reabsorbția apei și conduce la poliurie. Se presupune că la baza procesului patologic stă un deficit enzimatic, astfel încât ADH-ul fixat pe celulele tubulare nu poate activa receptorii citoplasmatici și ulterior adenilatciclaza și sinteza de AMP-ciclic - mesagerul permeabilizării tubului distal față de apă. Lipsa de răspuns la ADH -ul administrat exogen limitează localizarea leziunii, fie la

nivelul receptorului, fie la nivelul enzimelor implicate în sinteza AMP-ului ciclic.

Diabetul renal glucozuric reprezintă o tubulopatie ereditară în care glucozuria apare la valori normale ale glicemiei. Se deosebesc două forme clinice ale diabetului renal glucozuric- diabetul renal glucozuric obișnuit, substratul căruia sunt nefronii cu leziuni importante și cu perturbarea procesului de reabsorbție activă proximală și diabetul renal glucozuric, substratul căruia este populația nefronală cu leziuni severe și tulburări ale mecanismului de transport al glucozei.

Rahitismul rezistent la vitamina D este un sindrom care poate fi ereditar sau dobândit. Boala se manifestă prin rahitism (la copii) sau osteomalacie (la adulți), cu hiperfosfaturie și hipofosfatemie, hipocalciurie și cu creșterea activității fosfatazei alcaline în sânge. Ca mecanism patogenetic a rahitismului rezistent la vitamina D se presupune existența unui deficit în sistemul enzimatic al transportului tubular a fosfaților asociat cu pierderea capacității de răspuns la vitamina D și parathormon. Se consideră, că ar avea loc și un deficit al absorbției de calciu și fosfați la nivelul intestinului printr-un hiperparatiroidism secundar.

Cistinuria este o anomalie ereditară cu transmitere recesivă. În formele severe se caracterizează prin eliminarea urinară crescută a patru aminoacizi dibazici - cistina, lizina, arginina și ornitina. Concentrația plasmatică a acestor aminoacizi rămâne normală.

Sindromul de Toni - Debre - Fanconi este o tubulopatie complexă congenitală sau dobândită (prin intoxicații cu metale grele). Mecanismul modificărilor funcționale sunt determinate de blocaje enzimatică în celulele tubilor proximali sau existența unor afecțiuni cu deficit enzimatic secundar. Deficitele enzimatică localizate la nivelul sistemelor transportoare împiedică generarea și utilizarea în ciclul Krebs a energiei necesare proceselor de transport. Consecințele pierderilor fosfaților, glucozei și aminoacizilor stau la baza simptomelor clinice - poliuriei, constipației, rahitismului vitaminorezistent (la copii) sau osteomalaciei (la adulți).

Sindromul Hartnup este o afecțiune familială transmisă printr-o genă autosomală recesivă. Boala se manifestă printr-o simptomatologie asemănătoare pelagrei. În urina acestor bolnavi unii aminoacizi ca alanina, serina, asparagina,

glutamina, valina, finilalanina, tirozina, triptofan, histidina și citrulina se găsesc în cantități foarte mari, alții, ca taurina, glicina, cistina, acid glutamic, lizina în cantități normale sau moderat crescute.

În sindromul Hartnup se constată tulburarea absorbției intestinale și reabsorbției tubulare a triptofanului, precum și diminuarea transformării triptofanului în nicotinamidă. Consecința acestor tulburări este, pe de o parte, aminoaciduria, pe de altă parte - producerea unor cantități crescute de indican care se elimină cu urina.

Diabetul salin renal (pseudohipoaldosteronismul) face parte din tubulopatiile cu transmitere autosomală recesivă. Este caracterizat prin pierderi urinare de sare în condițiile unui aport normal ca urmare a insensibilității tubilor la acțiunea aldosteronului. Lipsa răspunsului tubului în diabetul salin renal localizează procesul fie la nivelul receptorului tubular, fie la nivelul transmiterii informației de la receptorul aldosteronic la efectorul tubular. Ca urmare se instalează hiponatriemie, hipocloremie și hipocalcemie, vomă, anorexie, oprirea creșterii somatice, tegumente palide, adinamie, ascensiuni febrile.

Sindromul Bartter (hipokaliemia cronică ereditară) este o afecțiune cu transmitere recesivă. Boala are ca substrat o hipertrofie a aparatului juxtaglomerular și se traduce prin hipokaliemie și hiperpotasiurie, hipernatriemie, alcaloză. Veriga principală patogenetică este reducerea volumului de lichid extracelular (prin diureza osmotică antrenată de ionii care nu se reabsorb), cu creșterea reninei plasmatică, cu tensiunea arterială normală (prin eliminarea de prostaglandine E), sporirea secreției de aldosteron și alcaloză hipokaliemică.

Tendința de excretație a Na^+ se manifestă prin scăderea volumului extracelular, ceea ce va activa sistemul renina - angiotensină - aldosteron, hiperaldosteronism secundar cu reabsorbția ionilor de sodiu în schimbul ionilor de K, hipokaliemie.

Sindromul Lowe (sindromul oculocerebral) este o afecțiune ereditară cu transmitere recesivă legată de sex. O serie de manifestări extrarenale (întârziere statuto-ponderală, osteoporoză, retardare mintală, hipotonie musculară, areflexie tendinoasă, cataractă, glaucom și nistagmus) este asociată leziunilor tubulare proximale (proteinurie, hiperaminoacidurie, glucozurie, fosfaturie) și distale

(eliminări masive de acizi organici neaminați, scăderea capacității de concentrare a urinei, acidoză hipercloremică și hipercalciurică cu scăderea capacității de reabsorbție a bicarbonaților. Histologic se determină tubi atrofici, fibroză interstițială focală, hialinizări glomerulare.

Dereglaarea mecanismelor de diluție și concentrare a urinei

Diluția și concentrarea urinei reprezintă două procese, prin intermediul cărora se realizează fie reținerea electroliților (procesul de diluție), fie economisirea de apă (procesul de concentrație). Economisirea de electroliți în procesul de diluție se realizează prin eliminarea exesului de apă cu cantități mici de electroliți. Economisirea de apă prin procesul de concentrare se realizează datorită eliminării exesului de electroliți cu cantități mici de apă.

Elementul fundamental al mecanismelor de diluție și concentrare a urinei este reprezentat de variațiile concentrației osmolare a interstițiului renal, care crește progresiv în direcția cortico-medulară: în regiunea corticală egală cu 300 mOsm-l, iar în cea medulară și papilară - 1200- 1400mOsm-l. Menținerea acestui gradient este posibilă datorită următoarelor particularități:

impermeabilității pentru apă și permeabilității pentru ionii de Na^+ a segmentului ascendent a ansei Henle;

dependenței permeabilității epitelului tubular de hormonul antidiuretic;

dependenței reabsorbției distale a Na^+ de aldosteron;

difuziunii ureei din tubul colector în interstițiu.

Mecanismele care fac posibilă diluția și concentrarea urinei depind de activitatea diferențiată a segmentelor tubului urinifer, de particularitățile irigației sanguine peritubulare și a țesutului interstițial, toate aceste structuri formând o unitate morfofuncțională. Funcțiile acestei unități pot fi tulburate de hiposecreția hormonului antidiuretic (diabetul insipid), în polidipsie cu consumul exagerat de apă, la lezarea directă a tubilor, în boli renale cronice (pielonefrite cronice, uropatii obstructive, nefrite interstițiale cronice).

Osmolaritatea urinei definitive variază mult - rinichiul normal elaborează urină cu osmolaritatea între 1005- 1035 mOsm-l, ceea ce se numește *normostenurie*.

Hipostenurie (diureza apoasă) este o tulburare a mecanismului de diluție și concentrare a urinei caracterizată prin elaborarea urinei cu o

osmolaritate mai mică decât cea a plasmei . Aceasta se întâlnește în hiperhidratări, diabet insipid, faza compensată a insuficienței renale cronice și se asociază cu poliurie. Poliuria hipostenurică poate fi consecința leziunilor tubilor contorți distali, incapabili de a concentra urina hipotonică din segmentul ascendent al ansei Henle. Urina hipotonică trece în tubii colectori, care nu mai posedă capacitatea de a concentra urina, aceasta eliminându-se neconcentrată. Hipostenuria mai apare datorită areactivității epiteliului tubular la acțiunea hormonului antidiuretic.

Izostenuria este o tulburare a mecanismului de diluție și concentrare a urinei, caracterizată prin eliminarea urinei definitive cu osmolaritatea egală cu cea a plasmei sangvine deproteinizate. Această tulburare apare în cadrul leziunilor difuze ale epiteliului tubilor renali, a canalului colector; leziunilor la nivelul ansei Henle. În acest caz nu se efectuează trecerea ionilor de Na fără apă în interstițiu și diluția (hipotonizarea urinei) în ramura ascendentă a ansei Henle, la fel nu este posibilă nici hipertonzarea interstițiului.

Hiperstenuria se caracterizează prin elaborarea urinei cu osmolaritatea peste 1035 mOsm-l și se întâlnește în stările de deshidratare, în diabetul zaharat și a. Această tulburare însoțește de obicei oliguria.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic reprezintă un complex de simptome caracteristice dereglării funcțiilor tubulare – proteinurie tubulară, hipoalbuminemie, disproteinemie, hiperlipidemie și edeme. Sindromul nefrotic se poate dezvolta primar, precum în cazul nefrozei lipoide, glomerulonefritei membranoase, glomerulonefritei membranozoproliferative. La copii s-a depistat sindrom nefrotic congenital. Sindromul nefrotic secundar se dezvoltă în cazul glomerulonefritei cronice, amiloidozei, nefropatiei gravidelor, în boala serului, artrita reumatoidă, în intoxicații cu săruri de metale grele s.a.

La baza sindromului nefrotic de orice etiologie stă alterarea podocitelor și membranei bazale glomerulare de complexe imune, sedimentarea amiloidului, a maselor hialino- fibrinoase și creșterea permeabilității filtrului glomerular pentru proteinele plasmaticе.

Mecanismul creșterii permeabilității filtrului glomerular în nefroza lipoidă constă în pierderea sialoproteinelor din membrana filtrantă, care menține bariera electrostatică și împiedică filtrarea moleculelor de proteine polianionice. Prin

filtrul glomerular hiperpermeabil în urina primară se filtrează albuminele (pâna la 15-20g în 24 ore), ceea ce determină hipoproteinemia (hipoalbuminemia). Concentrația proteinelor plasmaticе se reduce pâna la 30-20 g/l. Hipoalbuminemia, la rândul său, determină scăderea presiunii oncotice a plasmei și extravazarea lichidului în spațiul interstițial. Hipovolemia consecutivă induce excitarea volumoreceptorilor cu eliminare de aldosteron, a osmoreceptorilor cu eliminarea hormonului antidiuretic și activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, cu reținerea apei și a ionilor de Na în organism.

În cadrul sindromului nefrotic în sânge paralel cu hipoalbuminemia crește conținutul α 2- și β - globulinelor, se dezvoltă hiperlipidemia prin acumularea lipoproteinelor cu densitate joasă și foarte joasă, crește nivelul de colesterol și fosfolipide. Ca factori patogenetici primordiali, ce contribuie la instalarea hiperlipidemiei, se consideră scăderea activității lipazei lipoproteice și creșterea funcției lipoproteinsintetică a ficatului. Lipoproteidele parțial se filtrează în urina primară, apare lipiduria, iar acumularea proteinelor și lipidelor în urina primară conduce la distrofia epiteliului canalicular.

Ca rezultat al creșterii permeabilității filtrului glomerular, cu urina definitivă se elimină și alte substanțe proteice, așa ca transferina, imunoglobulina G, antitrombina III, factorii plasmatici ai coagulării - IX, XI, XII. În rezultatul pierderii acestor substanțe la bolnavii cu sindromul nefrotic se dezvoltă tromboembolii, scade rezistența imunologică, apar anemii deficitare de Fe, hipovitaminoze D și C, hipocalcemie.

Complexul de simptome descris se referă mai mult la tabloul clinic al sindromului nefrotic primar. În cazul sindromului nefrotic secundar sunt prezente și simptomele specifice bolii, pe fondalul căreia s-a dezvoltat acest sindrom.

37.3. DEREGLĂRILE SECREȚIEI TUBULARE

Secreția activă a ionilor de K în schimbul reabsorbției active a ionilor de sodiu începe în tubul distal și continuă și în tubul colector. (Ionii de Na se pot schimba și cu ionii de H în conformitate cu necesitățile actuale ale organismului). Schimbul ionilor de Na și K se realizează în urma modificărilor gradientului lor de concentrație, prin intermediul unei pompe Na - K, care reabsoarbe sodiul din tubi și elimină din celulă în urină ionii de H sau K. La

aceasta se asociază și transferul de Cl^- . Ionii de Na sunt schimbați pe ionii de H în caz de acidoze, iar pe ionii de K în caz de alcaloze. Astfel, creșterea concentrației de K în sânge în alcaloză induce creșterea secreției renale a aceluiași ion, însă inhibă secreția ionilor de H, care reținându-se în sânge scade valoarea pH-ului până la valori normale. Din contra, scăderea concentrației ionilor de K în sânge în acidoze induce scăderea secreției tubulare a aceluiași ion, însă crește secreția ionilor de H, ceea ce va conduce la alcalinizare și la normalizarea pH-ului.

Amoniul se formează din glutamină sub influența glutaminazei în epitelocitele tubilor pe întreg parcursul cu excepția segmentului subțire a ansei Henle. Acceptând ionul de hidrogen secretat în lumenul canalicular, NH_3 se transformă în ion NH_4^+ . Ionul de amoniu se combină cu clorul urinar și se elimină prin urină sub formă de clorură de amoniu conform reacției: $\text{NH}_4^+ + \text{Na}^+ \text{Cl}^- = \text{NH}_4^+ \text{Cl}^- + \text{Na}^+$. În schimbul ionului de amoniu se reabsoarbe ionul de sodiu.

Procesul de amoniogeneză contribuie la eliminarea din organism a valențelor acide în schimbul valențelor alcaline și la menținerea echilibrului acidobazic.

În caz de micșorare a masei nefronilor funcționali, de exemplu în insuficiența renală cronică, secreția ionilor de hidrogen scade, deoarece viteza filtrației glomerulare este sub nivelul de 40 ml/min, ceea ce se soldează cu acumularea ionilor de hidrogen în sânge și dezvoltarea acidozei excretorii. Acidoza cronică, la rândul său, conduce la progresarea patologiei renale.

În bolile caracterizate prin alterări tubulare se dereglează procesul de secreție a ionilor de hidrogen și formarea ionilor de amoniu, ceea ce micșorează rezervele bazice din organism. Incapacitatea canaliculelor renale de a secreta H^+ și de a reabsorbi bicarbonații conduce la apariția acidozei canaliculare distale și proximale.

În cadrul acidozei canaliculare distale se dereglează funcția de acidulare a urinei, determinată de incapacitatea porțiunii terminale a nefronului de a regla gradientul H^+ ceea ce conduce la micșorarea excreției amoniului. Se presupune, că aceste dereglări depind de deficitul sistemelor enzimatice de transport determinate ereditar. Ca sindrom, acidoza distală poate fi întâlnită în

hipergamaglobulinemie, hepatită cronică activă, hiperparatiroidism primar, uropatii obstructive.

În acidoza proximală este tulburată capacitatea canaliculelor de a reabsorbi bicarbonații. Patologia poate avea caracter ereditar (boala Wilson, cistinoza) sau se întâlnește ca sindrom în bolile sistemice și la administrarea preparatelor diuretice inhibitori ai carboanhidrazei (diacarb). În cadrul acidozei tubulare proximale se tulbură nu numai transportul ionilor de hidrogen, ci și a substanțelor reabsorbite proximal - glucoza, fosfații, acidul uric și aminoacizii. Complexul tulburărilor enumerate se atestă ca sindromul Fanconi.

Secreția ionilor de H în tubul contort distal și în cel colector se efectuează activ, împotriva gradientului de concentrație. Această secreție contribuie pe de o parte la recuperarea ionilor de sodiu, pe de altă parte - la eliminarea acizilor din organism, care asigură menținerea în limitele normale a pH-ului sanguin. Secreția ionilor de H stă la baza procesului de acidifiere a urinei. Ionii de H devin "liberi" în celula tubulară sub influența anhidrazei carbonice care catalizează sinteza acidului carbonic din CO_2 și H_2O . Acesta din urmă disociază în H^+ și HCO_3^- . Schimbul ionic se efectuează prin două mecanisme principale:

1) schimbul ionic dintre H^+ și Na^+ în procesul de reabsorbție a bicarbonaților (descriș mai sus);

schimbul ionic dintre H^+ și Na^+ prin transformarea fosfatului disodic (Na_2HPO_4) din lumenul tubular în fosfat monosodic (NaH_2PO_4). Astfel, un ion de Na este reabsorbit în schimbul unui ion de H, care se elimină prin urină sub formă de fosfat monosodic (acid) conform reacției: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}^+ = \text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+$. Ionul de Na se combină cu ionul HCO_3^- și trece în sânge sub formă de bicarbonat de sodiu, iar fosfatul acid se elimină prin urină. Atunci când pH-ul urinar atinge valoarea de 4,5- 4,8, transportul ionilor de H se oprește și acesta se acumulează în organism.

37.4. DEREGLĂRILE EVACUĂRII URINEI

Vehicularea urinei pe traseul urinar poate fi blocată de diverse procese la orice nivel: la nivelul tubilor renali, a bazinetului, ureterelor, vezicii urinare, uretrei. Consecința finală a blocului evacuării urinei este nefropatia obstructivă și uropatia obstructivă.

Nefropatia obstructivă este genericul, care întrunește totalitatea de leziuni renale apărute consecutiv (secundar) obstrucției tractului urinar. Severitatea lezării parenchimului renal depinde de natura, localizarea și durata obstrucției, de presiunea urinei proximal de obstrucție.

Uropatia obstructivă este genericul, care întrunește modificările structurale apărute în tractul urinar (nu în rinichi) proximal de locul obstrucției. Poate exista izolat, fără leziuni parenchimotoase sau în asociere cu nefropatii.

Nefropatiile obstructive

Cauzele nefropatiilor obstructive sunt toți factorii, care împiedică scurgerea normală a urinei: urolitiaza, adenomul prostatic, tumoare pelvină, tumoare extrinsecă sau intrinsecă a căilor urinare, bride vasculare sau fibroase etc.

Veriga principală patogenetică a nefropatiilor obstructive este creșterea presiunii urinei în căile urinare și consecutiv în tubii renali până la capsula Bowman. Aceasta micșorează gradientul de presiune intracapilară și intracapsulară, ceea ce diminuează, iar la dispariția gradientului sistează filtrația. La fel există un gradient de presiune proximo-distal pe traseul căilor urinare, care asigură vehicularea urinei prin sistemul tubular, calice, bazineț, ureter și vezică. Când fluxul urinar este interceptat la orice nivel al tractului urinar, vehicularea urinei distal de obstacol se oprește. Datorită distensibilității și structurilor valvulare tractul urinar extrarenal acumulează o cantitate de urină protejând sistemul tubular intrarenal de presiunea anormal crescută. Pe măsura acumulării urinei în volum ce depășește distensibilitatea căilor urinare efectul protectiv diminuează și crește presiunea intratubulară până la valori egale cu presiunea intracapilară cu sistarea procesului de filtrare. Presiunea intrabazinetală persistent crescută comprimă și lezează parenchimul renal mai întâi în regiunea papilei renale, iar ulterior și întreg parenchimul – survine etapa alterării organice a parenchimului renal.

În nefropatia obstructivă frecvent apare pielonefrita, care reprezintă factorul patogen secundar. Necroza papilară, expresie maxima a suferinței țesutului renal din cadrul nefropatiei obstructive este efectul comun al obstrucției și infecției urinare.

Una din cauzele frecvente ale patiiilor obstructive este *urolitiaza*.

Urolitiaza

Etiologia. Cauzele nefro- și urolitiazii convențional pot fi clasificate în două grupuri:

1. cauze exogene:

consumul apei ce conține o cantitate exagerată de ioni de Ca;

consumul alimentelor hipovitaminizate (în special deficitul vitaminei A).

factori infecțioși: infecțiile căilor urinare, tractului digestiv, a aparatului genital.

2. Cauze endogene:

tulburările metabolismului (podagra, boala mielomică);

endocrinopatii (disfuncții tiroidiene și paratiroide).

Condițiile de bază pentru dezvoltarea uro- și nefrolitiazii pot fi:

micșorarea conținutului urinar de solubilizanți ce mențin sărurile urinare în stare dizolvată (ureea, creatinina, xantina, citrații) și de inhibitori ai cristalizării sărurilor (pirofosfat anorganic);

creșterea în urină a conținutului de agenți ce declanșează procesul de cristalizare a sărurilor (mucoproteine, săruri ale acidului piruvic, colagen, elastina);

modificarea pH-ului urinei : la un pH egal cu 5,0 sedimentează preponderent sărurile acidului uric, la pH 7,0 – sărurile de amoniu și fosfatul de Ca;

creșterea concentrației sărurilor în urină;

5) tulburarea evacuării urinei - urostaza.

Patogenia. Patogenia urolitiazii în prezent nu are o interpretare univocă. Reieșind din faptul, că “pietrele” urinare constau dintr-un component organic și unul mineral, pentru explicația dezvoltării nefrolitiazii au fost propuse două teorii.

Conform teorii de cristalizare procesul de formare a calculilor este inițiat de cristalizarea sărurilor cu includerea ulterioară a componentilor organici (fibrina, colagenul).

Conform teoriei coloidale se consideră, că la început se formează matricea organică și pe această matrice are loc cristalizarea sărurilor.

Urina este o soluție cu conținut bogat de substanțe dizolvate în concentrații ce depășesc cu mult limita lor de solubilitate. Echilibrul fiziologic a concentrației substanțelor litogene și a inhibitorilor cristalizării sărurilor și

formării de calculi reprezintă factorul ce menține sărurile în stare dizolvată și previne sedimentarea lor. Dereglarea acestui echilibru este mecanismul patogenetic principal al calculogenezei. Există legități generale ale litogenezei comune pentru toate cazurile. În plus mai există o serie de particularități litogenice, etiologice și clinice caracteristice urolitiazii infantile. La copii urolitiazia apare frecvent pe fundalul diferitor malformații congenitale în aparatul urinar și în diferite perturbări metabolice, condiții prin care afecțiunea progresează rapid.

Litiazia renală debutează în contextul infecțiilor aparatului urinar sau se asociază la infecțiile apărute primar, uneori fiind dificil a preciza relațiile de cauză - efect. Noțiunea de *calculi infecțioși* presupune concremente constituite din fosfat de magneziu, fosfat de amoniu și apatite carbonice în formarea cărora se implică decisiv infecțiile aparatului urinar.

Un factor absolut indispensabil pentru constituirea calculilor infecțioși este scindarea rapidă a ureei sub acțiunea ureazei bacteriene până la amoniac și dioxid de carbon. Doar în prezența acestei enzime rezervele alcaline ale urinei, concentrația de amoniu, bicarbonatul și carbonatul devin suficiente pentru cristalizarea triplu fosfaților și apatitei carbonice. Ureaza este secretată doar de unele bacterii, deaceia multiplicarea lor în urină, constituie veriga patogenetică principală a calculogenezei. Se cunosc peste 45 de specii microbiene producătoare de urează, cel mai frecvent (72%), fiind izolat *Proteus*. Mult mai rar se identifică *Klebsiella Pseudomonas* și alte specii. (De notat că cel mai frecvent agent patogen al infecțiilor aparatului urinar - *Escherihia coli* nu produce urează.).

Este evident faptul, că toți factorii ce predispun la apariția infecțiilor urinare, inclusiv anomaliile de dezvoltare ale organelor aparatului urinar, refluxul vezico-ureteral, disfuncțiile neurogene ale vezicii urinare, sunt concomitent și factori de risc pentru dezvoltarea urolitiilor infecțioși. Pe de altă parte, înlăturarea acestora diminuează mult incidența recidivelor infecțiilor renourinare și astfel și recidivele urolitiazii.

Calculii metabolici sunt consecință a dismetabolismelor general asociate cu eliminarea în exces cu urina a diferitor metaboliți: ionii de calciu, oxalați, citrați, acidul uric, cistina și a.

Hipercalciuria poate fi consecință a imobilizării îndelungate, hiperdozării vitaminei D, acidozei tubulo-renală, hiperparatireoidismului primar și a. Hipercalciuria primară este în relație cu absorbția exagerată a calciului la nivel de intestin, care determină creșterea moderată a calciului în lichidele extracelulare, suprimarea producției de parathormon și ca urmare inhibiția reabsorbției calciului în tubii renali. Hipercalciuria renală reprezintă un deficit de reabsorbție tubulară a calciului - primară sau dobândită, care determină incapacitatea rinichilor de a reține calciul, acesta eliminându-se în exces cu urina.

Hipocitraturia reprezintă o verigă substanțială a lanțului patogenetic de evoluție a Ca-urolitiazii. Calciul ionizat formează complecși cu citrații, care se prezintă ca inhibitori de mare forță ai cristalizării oxalaților calcici din urină. Hipocitraturia manifestă este un semn premontoriu de acidoză tubulară, care adesea asociază nefrolitiazia. În pofida celor stabilite, examemele stării acido-bazice la pacienții cu urolitiază calcică recidivantă și hipocitraturie nu se atestă stare de acidoză metabolică pregnantă. Ulterior s-a depistat că în procesul de reglare a excreției citraților este esențială nu atât acidoza sistemică, cât acidoza intracelulară din epiteliul tubilor proximali, care suprimă transportul natriului citrat prin marginea "în perie". Deperdițiile urinare de bicarbonați cu descindere în acidoză intracelulară și hipocitraturie se pot induce și prin administrarea excesivă de calciu.

Monitorizarea proceselor de precipitare a sărurilor de Ca este o prerogativă a inhibitorilor proteici de cristalizare a substanțelor dizolvate în urină. Printre acestea se consemnează glicozaminoglicanii, nefrocalcina, uropontina, glicoproteina Tamm- Horsfall, litostatina renală. Mecanismele principale care se opun proceselor de litogeneză sunt cele de inhibiție a sărurilor de Ca, încastrare a cristalelor, regenerarea uroteliului și prevenirea aderării la acesta a sărurilor. *Hiperoxaluria* constituie un factor litogen cu pondere mai mare în raport cu hipercalciuria. Până la 90% de oxalați urinari sunt de origine endogenă, constituind produși metabolici finali ai unor substanțe, în primul rând al carbonaților și al acizilor aminați. Se evidențiază hiperoxaluria primară și secundară.

Hiperoxaluria primară este o maladie ereditară cu transmiterea autosomal-recesivă. În funcție de caracterul defectului enzimatic această patologie include

două variante. Prima presupune deficitul de enzimă hepatică alanin-glicoxilat-aminotransferaza cu excreție urinară a acizilor oxalic, glicolic și glicooxalic. A doua variantă este cauzată de carența D- gliceratdehidrogenazei. Pentru această variantă nu este caracteristică hiperexcreția de acid glicolic și glicooxalic.

Hiperoxaluria secundară sau exogenă se poate iniția prin consum excesiv de acid oxalic, absorbție intensă de oxalați în tubul digestiv, în urma diferitelor afecțiuni intestinale sau după intervenții chirurgicale pe tubul digestiv.

Absorbția de oxalați la nivel de intestin este un proces pasiv, în mod normal absorbându-se până la 10% din cantitățile ingerate. Calciul ionic formează cu acidul oxalic un complex dificil solubil, ceea ce limitează absorbția oxalaților, în timp ce deficiența calciului favorizează absorbția oxalaților. Concentrația calciului intestinal poate fi redusă în carența alimentară, consumul alimentar excesiv de acizi grași liberi care leagă calciul, în afecțiuni ale tubului digestiv, intervenții pe intestin. Toate cele enumerate constituie fundalul favorabil absorbției de acid oxalic liber și deschiderii spre hiperoxalurie.

Hiperuricozuria se consideră un factor esențial de risc pentru inițierea nefrolitiazelor urice. Hiperuricozuria se întâlnește atât pe fondal de hiperuricemie, cât și la valori normale ale acidului uric în sânge.

Una din premisele studiate recent al producției excesive de acid uric este deficitul enzimei hipoxantinguanidină-fosforiboziltransferază. În funcție de gradul acestui deficit, se constată un diapazon foarte larg de semne clinice, sistematizate ca sindromul Lesch- Nyhan. Boala se manifestă prin coreartroză, diferite tulburări neurologice și poate determina insuficiența renală deja în perioada infantilă.

Excreția exagerată a acidului uric poate fi și de origine renală – în acest caz hiperuricozuria evoluează în lipsa hiperuricemiei. Hiperuricozuria poate fi adesea un element al afectării globale a transportului tubulo-renal, caracteristic unor stări morbide (sindromul Fanconi, boala Willson, cistinoza etc.), dar poate fi și secundar ca o stare de hiperhidratare și hiponatriemie.

Hiperuricozuria este un factor de risc pentru formarea concremențelor de oxalați calcici. Este o deducție sugerată de excreția crescută de acid uric ce caracterizează funcția renală a bolnavilor cu forme grave de urolitiază prin calciu oxalic. Urații pot constitui nucleeele de precipitare a calciului oxalic, epuiând inhibitorii naturali ai cristalizării sărurilor dizolvate în urină.

Acidul uric este sintetizat din xantină sub acțiunea enzimei specifice – xantioxidazei. Așadar, un deficit ereditar al denumitei enzime poate determina concentrația supranormativă a xantinei în sânge și urină. Potențialul nefrototoxic al xantinei rezidă din înaltul său clearance filtrajonal și reabsorbția practic imposibilă. De cele mai dese ori xantinuria este de natură iatrogenă fiind provocată de blocarea xantinoxidazei prin alopurinol indicat în hiperproducția de acid uric. Un semn caracteristic al xantiuriei este colorația în oranj a urinei.

Cistinuria este o afecțiune familială cauzată de defectul genetic al absorbției tubulare a cistinei și ai altor aminoacizi dibazici: lizinei, ornitinei și argininei.

Cistinuria clasică, care se transmite recesiv-autosomal trebuie diferențiată de cistinuria izolată, de imaturitatea tubulor renali ai nou-născuților, de aminoaciduria generalizată (sindromul Fanconi) și de acidemiile organice. Asocierea frecventă a cistinuriei la o serie de alte dismetabolisme nu exclude prezența urolitiilor din calciuoxalat și acid uric, cistina însăși constituind nucleul de cristalizare a acestor săruri.

Consecințele nefrolitiazelor sunt hidronefroza, nefroscleroza, pielita, pielonefrita, abscesele renale.

37.5. DEREGLĂRILE FUNCȚIEI ENDOCRINE A RINICHILOR.

Funcția endocrină este exercitată de aparatul juxtaglomerular al rinichiului, care încrețea renina, factorul vasodilatator medulina, eritropoetina și kininogenine.

Renina este o enzimă proteolitică sintetizată de către celulele granulare juxtaglomerulare. Eliberarea reninei în circulația sangvină este declanșată de stimuli proveniți la nivelul diverselor formațiuni ale aparatului juxtaglomerular. Renina eliberată în sângele circulant inițiază o cascadă de reacții metabolice conform schemei din fig.1. Rezultatul final este conversia angiotensinogenei inactive în angiotensină activă.

Actualmente la sistemul renal renină-angiotensină s-au mai adăugat adevărate sisteme renin-elaboratoare depistate și în alte organe. Astfel de substanțe renin-like denumite izorenine au fost semnalate în glanda submaxilară, uter și placentă, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor și miocardului, țesutul nervos și mai ales în hipofiză și epifiză.

Reglarea secreției reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

fluxul sangvin renal;

variațiile sodiului plasmatic și urinar;

volumului sangvin total;

- **modulații ale activității nervoase vegetative.**

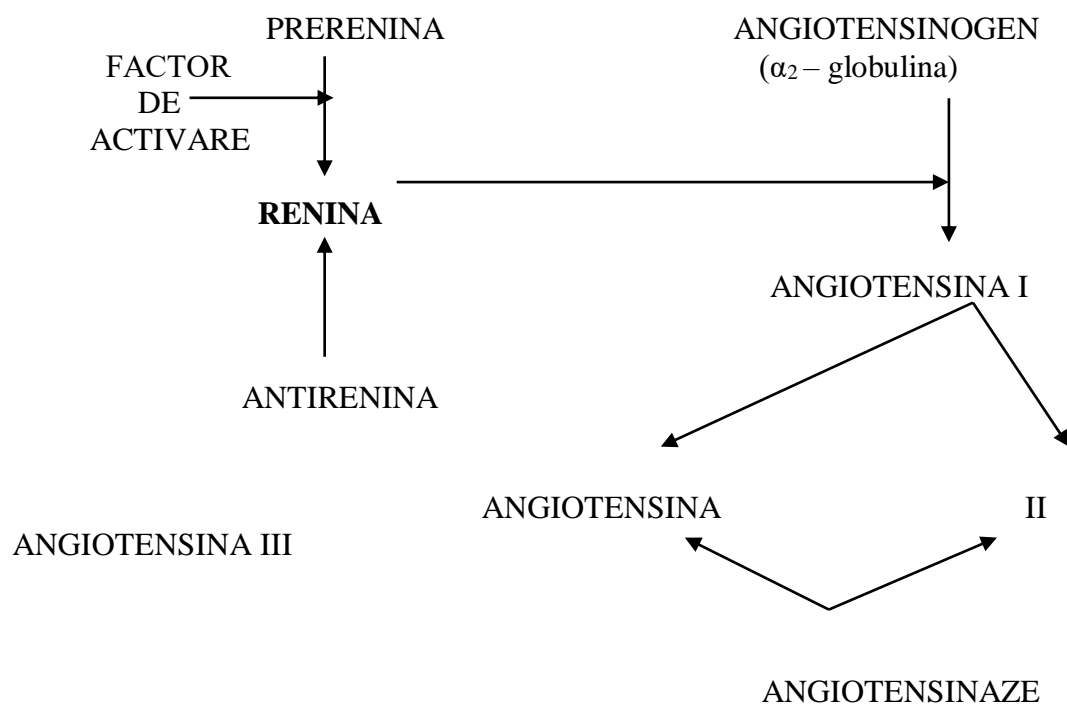
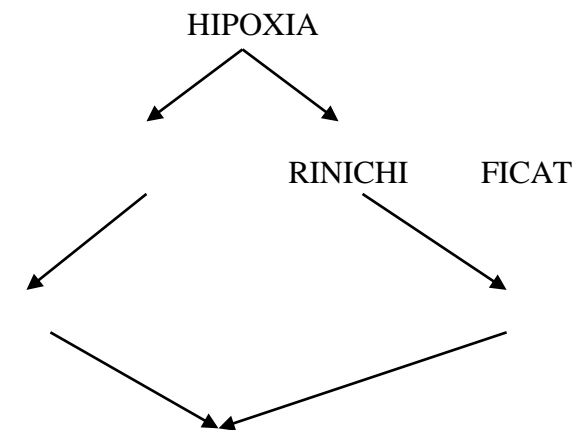


Fig.37.1. Componentele sistemului renin- angiotensină

Rolul sistemului renin-angiotensină. S-a constatat că angiotensina activă are două acțiuni necontestate: efect vasoconstrictor și aldosteron-eliberator. În afara acțiunii proprii angiotensina exercită o serie de acțiuni mediate de către catecolamine și aldosteron. Sistemul renină- izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverșii excitanți fiziologici (ischemie, hiponatriemie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină și izorenină tisulară, urmată de creșterea conținutului de angiotensină cu efectele vasculare, metabolice și comportamentale generale ce se întregesc și se completează reciproc. Prin acțiuni vasoconstrictoare, aldosteron-eliberatoare și stimuloare asupra sistemului simpatoadrenal, sistemul renină-angiotensină determină creșterea rezistenței periferice și volemiei, generând astfel hipertensiunea arterială. Creșterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacție compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie, ischemie renală, fie ca fenomen persistent întreținut de alterarea morfofuncțională a parenchimului renal.

În afară de implicațiile prin efecte vasoconstrictoare în diferite sindroame hipertensive, sistemul renină- angiotensină se manifestă și prin perturbarea secreției normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatică prezintă valori crescute în diverse forme de hiperaldosteronism secundar însoțite de hipertensiune și edeme.

Eritropoetina. În urma hipoxiei în circulația sistemică apare un factor cu acțiune stimulatorie asupra eritropoezei. Acest factor a fost denumit factor stimulator al eritropoezei (FSE) sau eritropoetină. S-a precizat că eritropoetina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului.



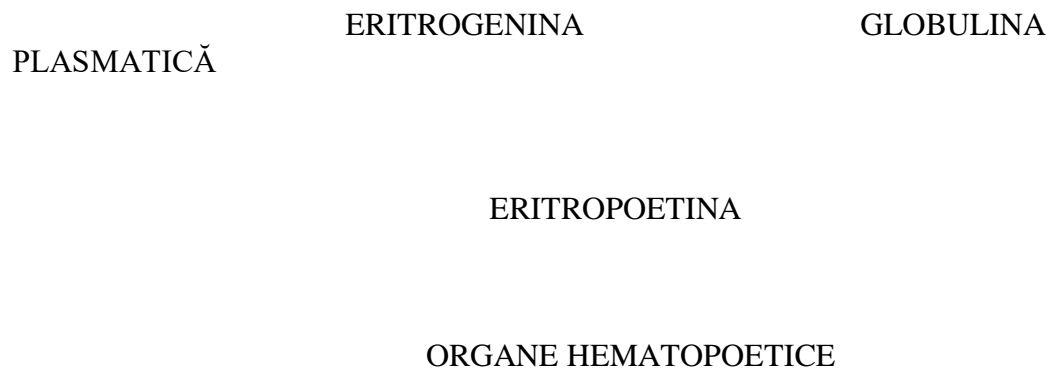


Fig. 37.2. Formarea și efectele eritropoetinei

Referitor la mecanismul de formare și la efectele eritropoetinei s-a determinat o analogie cu sistemul renină- angiotensină și plasmakinine. Eritropoetina s-ar produce ca și angiotensina și plasmakininele biologic active în urma acțiunii enzimatică asupra unei globuline plasmatică.

Deasemenea se poate afirma, că eritropoetina face parte din grupul polipeptidelor plasmatică, biologic active. Stimularea eritropoezei prin eritropoetină determină creșterea volumului globular sanguin în timp ce angiotensina și plasmakininele intervin în reglarea volumului plasmatic.

Factorul vasodilatator renal

În zona medulară a rinichiului s-au pus în evidență celule interstițiale încărcate cu lipide. Acestea au toate caracterele unor celule secretoare și sunt în strânsă legătură cu *vasa rectae* și cu tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăți secretoare și că încărcarea lor cu lipide variază, a atras atenția asupra posibilității ca acestea să aibă rol în producerea și eliberarea de "lipid renomedular antihipertensiv".

Prostaglandine.

La nivelul rinichiului s-au pus în evidență mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanțe au la bază structura chimică a unui acid gras nesaturat cu 20 atomi de carbon - acidul prostanoic. În cercetările efectuate s-a demonstrat, că medulina este alcătuită din mai mulți componenți de natură lipidică printre care PGE_2 și PGF_1 -alfa și PGA_2 . Dintre acestea

acțiunea vasomotoare cea mai marcată o posedă PGE_2 . Studiile ulterioare au precizat, că în zona medulară a rinichiului se găsesc și alte prostaglandine cum ar fi PGF_2 - alfa.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic de către 15- hidroxiprostaglandindehidrogenază.

Prostaglandinele acționează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor. Acțiunea lor diferă de la un organ la altul. Activitatea rinichiului este intens influențată atât la nivelul polului vascular cât și tubular de către prostaglandine. La nivelul arterei renale prostaglandinele pot induce o puternică vasodilatare, reducând rezistența patului vascular renal. Modificările hemodinamice renale determină astfel o creștere a fluxului plasmatic renal, debitului urinar și excreției sodiului. Efecte similare produc PGA_1 și PGA_2 . Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuție a fluxului sanguin renal: creșterea fluxului sanguin în zona corticală și scăderea debitului sanguin la nivelul medularei.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbției sodiului și eliminarea crescută cu urina a acestuia.

Enzime kininformatoare

Kininogenele (de ex., kalikreinogenul), eliberate în sânge acționează asupra unei globuline plasmatică (kininogen) cu formarea unor substanțe biologic active de tipul bradikininei. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de către carboxipeptidaze (kininaze) prin desprinderea argininei din lanțul polipeptidic.

KALICREINOGEN



KALICREINA



KININOGEN



PLASMAKININE

KINAZELE

Fig.37.3. Schema kalikreinogen- kinine.

Formate în torentul circulator, plasmakininele își manifestă efectele multiple, inclusiv vasodilatația și creșterea permeabilității capilare. La nivel renal aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor.

S-au descris fenomene de adevărată competiție între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale și din circulația generală. Un exemplu elocvent este echilibrul dinamic ce se instalează între sistemele renină-angiotensină și cel plasmakininic.

În funcție de predominarea activității proteolitice a kalikreinei sau a reninei asupra alfa₂ – globulinei plasmatice rezultatul va fi sinteza plasmakininelor (de ex., bradikinina) sau angiotensinei, cu acțiuni vasculare antagoniste, ceea ce asigură menținerea irigației glomerulare în limitele homeostatice.

37.6. INSUFICIENȚA RENALĂ.

Evoluția proceselor patologice din rinichi, la fel ca și a unor procese suprarenale și subrenale, poate rezulta insuficiența renală.

Insuficiența renală reprezintă starea temporară sau persistentă a funcțiilor rinichilor și se caracterizează prin dishomeostazii generale metabolice, hidro-electrolitice, acido-bazice și circulatorii. În funcție de evoluția clinică insuficiența renală se diferențiază în acută și cronică.

Insuficiența renală acută (IRA)

Etiologia și patogenia IRA. Insuficiența renală acută poate fi consecința atât a proceselor patologice renale (cu afecțiunea parenchimului renal), cât și a proceselor patologice extrarenale (prerenale și postrenale).

Din factorii etiologici *prerenali* fac parte factorii ce alterează perfuzia renală și consecutiv filtrarea glomerulară, fără a produce (cel puțin inițial) modificări structurale în rinichi. La baza perturbării funcției renale stă deci mecanismul ischemic. În cazurile în care hipoperfuzia renală este severă și de

lungă durată pot apărea și leziuni de diferite grade ale parenchimului renal - în acest context la factorii prerenali se asociază și procese patologice intrarenale.

Un prim grup de factori etiologici prerenali a IRA include:

- hipovolemia marcată în hemoragii masive, deshidratare (diaree, vomă incoercibilă, fistule digestive, abuz de diuretice, diabetul insipid și zaharat, transpirații abundente, arsuri, hidropizii);

- scăderea debitului cardiac în infarct miocardic acut, embolie pulmonară, miocardite etc;

- afecțiuni vasculare (obstrucție reno-vasculară arterioală sau venoasă);
- vasodilatația severă sistemică în șoc de diferită etiologie, septicemii, tratament cu hipotensive;

- vasoconstricția renală îndelungată în tratamentul cu adrenalina, ergotamină etc.

Scăderea fluxului sanguin renal care însoțește toate procesele patologice enumerate duce la redistribuirea fluxului sanguin intrarenal spre medulară și cu ischemia corticalei, ceea ce reduce filtrația glomerulară. Restabilirea fluxului sanguin renal poate normaliza filtrația, însă hipoperfuzia renală severă și îndelungată generează leziuni glomerulare și necroză tubulară acută. În această fază, refacerea fluxului sanguin renal nu mai ameliorează funcțiile renale. Cu cât ischemia este mai severă și prelungită, cu atât leziunile tubulare ischemice sunt mai grave. Leziunile renale ischemice sunt datorate penuriei energetice, influxului ionilor de Ca în celule, acidozei intracelulare, alterării activității pompelor ionice, disfuncțiilor mitocondriale. Celulele tubulare necrozate pot produce obstrucție tubulară și astfel mecanismul de bază ischemic se poate complica cu un mecanism obstructiv secundar.

Factorii etiologici *renali* ai insuficienței renale acute sunt cei cu acțiune nefrotoxică – toxine exogene și endogene. Efectul toxic este funcție directă a concentrației, durata expoziției și este influențat de factori predispozanți.

Cele mai importante toxice nefrotrope sunt cele exogene: solvenți organici, metale grele, toxine din ciuperci, substanțe de radiocontrast, chimioterapeutice, antibiotice, analgezice.

Substanțele nefrottoxice produc leziuni ale epiteliului tubular mai exprimate la nivelul tubilor contorți, care permit o retrodifuziune masivă a filtratului glomerular cu apariția oligurei. Celulele descumate sau detritusul celular ca

rezultat al acțiunii toxinelor poate obstrua tubii și astfel contribuie la asocierea mecanismului obstructiv secundar. Mecanismul obstructiv explică oligoanuria ca manifestare a insuficienței renale prin obstacolele mecanice la nivelul tubilor uriniferi. Ulterior scăderea filtrației glomerulare este consecința creșterii presiunii hidrostatice din tubii uriniferi și capsula Bowman, ce poate egala presiunea de filtrare glomerulară.

Dintre substanțele endogene care pot produce IRA menționăm: hemoglobina în liberă circulație, provenită din hemoliză și mioglobina din sânge, provenită din distrucția mușchilor scheletici, care se filtrează în glomerul și ulterior se precipită în tubii renali obstruându-i, cristale cu depunere intrarenală (calciu, oxalați, acid uric) cu același efect.

Acțiunea factorilor *postrenali* ai insuficienței renale acute constă în obstrucția căilor urinare de un obstacol ce împiedică eliminarea normală a urinei. Din acestea fac parte: tumori, calculi, stenoze, cheaguri de sânge. Mecanismul de bază al producerii IRA în această situație este obstrucția căilor urinare cu creșterea presiunii hidrostatice și reducerea consecutivă a filtrației glomerulare. Obstrucția căilor urinare determină și reflexe vasomotorii cu redistribuirea sângelui intrarenal și ischemie corticală asociată; mecanismul secundar este cel ischemic.

Manifestările insuficienței renale acute.

Principalele sindroame întâlnite în cadrul IRA de orice etiologie sunt: sindromul urinar, umoral și clinic.

Principalele manifestări care alcătuiesc *sindromul urinar* sunt tulburările diurezei și a capacității de diluție și concentrare a urinei.

Tulburări diurezei se manifestă prin reducerea diurezei în perioada de stare a IRA sub 350-400 ml/zi (oligurie), ajungând în formele severe sub 50 ml/zi (anurie). Oliguria poate dura până la 2-3 săptămâni, dar uneori poate depăși o lună de zile, situație în care intră în joc necroza tubulară, glomerulonefrita, vasculita. După faza de oligoanurie diureza începe să crească treptat, procesul trecând apoi într-o fază de poliurie (datorită receptivității scăzute la ADH a celulelor tubulare regenerate recent). Poliuria severă duce la tulburări hidroelectrolitice grave, uneori cu consecințe letale.

Tulburările funcțiilor renale de diluție și concentrare a urinei se manifestă prin izostenurie, concentrația scăzută a electroliților în urina

definitivă datorită alterării mecanismului multiplicator în contracurent ce stă la baza concentrării urinei. Treptat, paralel cu convalescența, se reia capacitatea de diluție astfel că poliuria este hipostenurică, iar ulterior se reia și capacitatea de concentrare.

Sindromul umoral include tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice. Sistarea funcțiilor renale de menținere a constantelor biologice în limite normale, apar o serie dishomeostazii hidroelectrolitice și acido-bazice pe fundalul retenției metaboliților azotați de diferit grad.

Retenția metaboliților azotați se datorează atât scăderii filtrației glomerulare, cât și hipermetabolismului proteic. Se înregistrează creșterea concentrației de uree (rata de creștere a este de 10-20 mg%/ zi în formele necomplicate și de 20-100mg%/ zi în formele hipermetabolice), creatinină (cu o rată de creștere mai lentă), acid uric, aminoacizi.

Tulburările hidroelectrolitice reiese din oligo-anurie și se manifestă prin hiperhidratare globală (dacă aportul de apă este superior pierderilor) sau la hidratarea extracelulară (dacă aportul sodic este crescut). Mai rar apare deshidratarea în fazele de poliurie postanurică.

Tulburările electroliților sunt variate:

- sodiul este frecvent scăzut (hiponatriemie cu hipoosmolaritate); consecință în special a unui aport hidric excesiv;
- variațiile clorului urmează pe cele ale sodiului, cu excepția pierderilor digestive, în care se pierde mult clor;
- potasiul este de obicei crescut (hiperkaliemie), chiar și în absența unor surse exogene de potasiu; în formele complicate (septicemie, hemoliză, distrucții tisulare) rata creșterii kaliemiei este mai mare și poate determina tulburări de ritm și de conductibilitate la nivel de miocard cu modificări caracteristice pe ECG;
- calciemia este de regulă scăzută și se datorează hiperfosfatemiei, hipoalbuminemiei și tulburărilor de hidroxilare renală ale vitaminei D, cu scăderea concomitentă a absorbției intestinale calciului;
- magneziul este crescut moderat;
- fosfații și sulfații sunt creșcuți.

Tulburările acidobazice se caracterizează prin acidoză metabolică datorită suprimării mecanismelor renale cu rol în menținerea concentrațiilor

ionilor de hidrogen în limite constante. Fluxul de ioni de H în tubii renali este mult scăzut sau abolit, iar paralel apare un consum al bicarbonatului de sodiu de către substanțele acide reținute.

Sindromului clinic variază și include tulburări ale funcțiilor vitale.

Disfuncțiile respiratorii sunt reprezentate în special de tulburări ale ritmului respirator (respirația Cheyne-Stokes), a frecvenței și amplitudinii (respirația Kussmaul); se pot întâlni în hiperazotemie și în acidoza metabolică.

Semnele cardiovasculare sunt manifestate prin modificări ale tensiunii arteriale - hipertensiunea arterială în caz de retenție hidrosalină, tulburări de ritm consecutive diselectrolitemiei sau miocarditei asociate, uneori chiar insuficiența cardiacă.

Semnele digestive se întâlnesc la 50% din pacienți și sunt reprezentate de grețuri, vărsături, diaree, anorexie și, în formele grave, de hemateză sau melenă ca consecință a ulcerelor stresogene.

Semnele neuropsihice, care sunt rezultatul acțiunii substanțelor toxice retenționate, acidozei metabolice sau edemului cerebral, manifestându-se prin astenie, cefalee, convulsii tonico-clonice.

Tulburările hematologice sunt reprezentate de anemie, rezultată din scăderea eritropoezei pe de o parte, și de un anumit grad de hemoliză pe de altă parte, leucocitoză (chiar și în absența infecțiilor) și trombocitopenie.

Tulburările de hemostază prezente în mod constant, se datorează unor defecte calitative în funcția plachetară, deficitului de formare a trombocitelor și perturbărilor în sinteza unor factori de coagulare. Aceste tulburări agravează evoluția IRA cu hemoragii digestive asociate.

Insuficiența renală cronică (IRC). Insuficiența renală cronică (IRC) este rezultatul distrugerii lent progresive a nefronilor.

Etiologia IRC. Majoritatea nefropatiilor cronice ereditare sau dobândite, pot evolua spre IRC, aceste cauze având o variabilitate în incidența, dependentă de unele zone geografice.

Cele mai frecvente cauze de IRC sunt:

- afecțiunile glomerulare primare și secundare: inflamație, necrozare, sclerizare, leziuni autoimune, colagenoze (lupus eritematos sistemic etc.), afecțiuni tumorale sau metabolice (glomeruloscleroza diabetică);

- afecțiuni tubulo-interstițiale reprezentate de pielonefrită cronică, nefropatii metabolice (hiperuricemii sau hipercalcemii), nefropatii în intoxicațiile cronice cu medicamente sau metale grele, nefropatia cronică obstructivă;

- afecțiuni vasculare renale: tromboza venelor renale, stenoza arterelor renale, nefroangioscleroza, periarteriita nodoasă ;

- procese distructive extinse în parenchimul renal (tumori renale, malformații congenitale - rinichi polichistic), inflamații cronice specifice.

Patogenia IRC. Patogenia disfuncțiilor renale din cadrul IRC sunt explicate de diferite concepții patogenetice : teoria "anarhiei nefronilor " și teoria "nefronului intact".

Conform teoriei "anarhiei nefronilor" funcția renală este asigurată de către toți nefronii, indiferent de gradul leziunii, de unde rezultă o heterogenitate funcțională marcată.

Teoria "nefronului intact", acceptată de majoritatea specialiștilor, pune accent pe rolul nefronilor rămași intacti din punct de vedere morfofuncțional. Datorită nefronilor intacti echilibrul glomerulo-tubular al rinichiului se menține o anumită perioadă în limite normale – faza compensată. Pe măsura ce numărul nefronilor restanți diminuează, efortul realizat de către fiecare nefron în parte crește. Atunci când nefronii restanți nu mai reușesc să realizeze pe deplin funcțiile renale survine faza decompensată, cu evoluție progresivă spre stadiul de uremie terminală.

Evoluția clinică a IRC reflectă procesele de compensare și decompensare.

Stadiul I inițial, stadiul de compensare deplină, este adesea latent din punct de vedere clinic, probele funcționale glomerulo-tubulare sunt ușor perturbate, dar nu apar tulburări homeostatice. În această perioadă, nefronii funcționali restanți sunt peste 50% din populația totală de nefroni. Stadiul II se caracterizează prin retenție azotată compensată. Menținerea homeostaziei se realizează inițial prin "poliurie compensatorie. Reducerea numărului de nefroni funcționali sub 25% antrenează tulburări hidroelectrolitice și acidobazice. Stadiul III, decompensat, presupune o reducere sub 25% a populației nefronilor funcționali și se manifestă prin accentuarea retenției azotate și a modificărilor biologice cu un tablou clinic polimorf. Stadiul IV, uremie terminală, cu nefronii restanți sunt sub 10%, caracterizat prin oligo- anurie, retenție azotată exprimată și alterări profunde ale homeostaziei cu manifestări clinice polimorfe.

În acest stadiu supraviețuirea este posibilă doar cu dializa permanentă sau transplantul renal.

Sindroamele din IRC au diferită patogenie.

Sindromul urinar. Odată cu trecerea procesului în stadiul al doilea, apare o poliurie prin diureză osmotică electrolitică, la care poate contribui și ureea. După ce și capacitatea de diluție a urinii este perturbată, poliuria devine izostenurică (de densitatea plasmei deproteinizate). Treptat, pe măsura ce numărul de nefroni scade, poliuria va trece în oligurie, iar în stadiul final – în anurie.

Sindromul metabolico-umoral este constituit din creșterea azotemiei, care reprezintă, până la un punct, un mecanism compensator, creșterea concentrației creatininei, a acidul uric, care poate determina apariția unei nefropatii interstițiale ce agravează funcția renală. Toxinele uremice, substanțe rezultate din metabolismul normal sau modificat, se acumulează și produc efecte toxice. Cele mai importante toxine uremice sunt reprezentate de acidul guanidinsuccinic, poliamide (putrescina), fenoli și derivați fenolici, peptide cu masa moleculară medie și chiar concentrațiile crescute de parathormon.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic. În evoluția IRC pot apare deshidratări (în faza poliuriei compensatorii) sau hiperhidratări (în fazele oligo-anurice). Concentrațiile plasmatică ale electroliților se pot modifica în funcție de etapa evolutivă: - natriemia se menține în limite normale până la stadiile avansate de IRC; în fazele avansate apare retenția de Na; pot apărea și hiponatremii prin pierderi extrarenale de Na.

- kaliemia poate crește în fazele finale ale IRC, mai ales prin asocierea cu un catabolism mai accentuat (febră, infecții) sau prin hemoliză și alte distrucții celulare. Tulburările echilibrului fosfo-calcic duc la apariția osteodistrofiei renale. Dintre mecanismele principale de apariție ale acesteia menționăm perturbarea metabolismului vitaminei D3, hiperfosfatemia cu creșterea reactivă a secreției de parathormon, acidoza metabolică și retenția de metaboliți toxici.

Tulburările echilibrului acidobazic se manifestă prin acidoză excretorie ca urmare a reducerii excreției ionilor de H la nivelul tubilor renali și uneori prin pierderi de bicarbonați.

Tulburările metabolice și de transport transmembranar. În stadiile avansate de IRC, se constată o scădere a activității ATP-azei Na-K datorită

toxinelor uremice acumulate în organism. Ca urmare apar tulburări de transport electrolitic prin membrane, care conduc la acumularea Na intracelular, deprimarea reabsorbției tubulare renale de Na și creșterea excitabilității neuromusculare.

Metabolismele intermediare sunt de asemenea tulburate. S-a constatat o creștere a insulinemiei (datorită excreției renale scăzute) cu posibilitatea apariției hipoglicemiei. În aceste situații se observă o creștere a concentrației plasmatică de STH și glucagon, tulburări ale transportului transmembranar al glucozei cu tendință spre hiperglicemie.

Metabolismul lipidic este și el perturbat. Datorită scăderii activității unor enzime (lipoproteinlipaza, lipaza hepatocitară) are loc diminuarea catabolismului lipoproteinelor cu creșterea consecutivă a nivelului seric al acestora și apariția hiperlipoproteinemiei secundare (mai ales de tip III și IV). S-a mai observat o aterogeneză precoce și accelerată ce nu depinde de vârstă sau sex.

Modificările metabolismului proteic constă în accentuarea catabolismului cu hiperaminoacidemie consecutivă.

Sindromul clinic

Modificările în aparatul respirator în evoluția IRC sunt reprezentate de edemul pulmonar uremic determinat de creșterea permeabilității capilarelor pulmonare și de insuficiență venticulară stângă. Având o evoluție cronică, acest edem pulmonar poate duce pe lângă transudația pulmonară și la apariția unor depozite de fibrină în interstițiu, cu evoluție spre fibroză. Frecvent în cursul IRC este afectată pleura (pleurite, colecții pleuroase seroase sau hemoragice).

Modificările cardiovasculare, alături de complicațiile infecțioase, reprezintă una dintre cauzele principale de mortalitate în IRC. Cardiopatia ischemică este frecvent întâlnită datorită procesului de aterogeneză accelerată.

Cardiomiopatia uremică, cauzată în special de toxinele uremice, favorizează, alături de cardiopatia ischemică, apariția unor tulburări de ritm sau de conducere (blocuri artioventriculare de diferit grad) și, cu timpul, conduc la insuficiență cardiacă.

Depozitele pericardice de uree sau acid uric detremină inflamația acestei seroase (pericardită).

Hipertensiunea arterială apare la peste 70% de bolnavi cu IRC severă. În patogenia acesteia se pune accent pe retenția de apă și sodiu, cu creșterea volемiei și a rezistenței vasculare periferice.

Modificările digestive vizează toate segmentele tubului digestiv și în mare măsură sunt provocate de ureea, care se elimină prin intestin și, sub acțiunea florei microbiene locale se transformă în substanțe toxice (carbonatul și carbamatul de amoniu).

Apar ulcerații de diferite grade ale mucoasei bucale și ale limbii, modificări ale gustului și o halenă amoniacală. Leziunile esofagiene și gastro-duodenale completează simptomatologia și sunt de multe ori cauza unor hemoragii digestive.

S-au descris de asemenea tulburări de absorbție intestinală.

Modificările osteoarticulare sunt expresia tulburărilor metabolismului fosfo- calcic și se manifestă sub forma osteodistrofiei renale, caracterizată prin tulburări de creștere și dezvoltare ale oaselor, osteomalacie, osteoporoză, osteoscleroză sau osteita fibroasă. Hiperurichemia poate determina leziuni articulare de tip gutos.

Modificările hematologice vizează, în special, apariția unei anemii hiporegenerative, al cărei grad depinde de boala care a condus la IRC. Anemia este datorată deficitului de sinteză al eritropoetinei, inhibiției toxice a sistemului hematopoetic, malnutriției, deficitului de fier și folați precum și asocierii unor episoade hemolitice sau hemoragice.

Modificările hemostazei se manifestă prin fenomene hemoragipare (echimoze, purpură, epistaxis, hemoragii digestive, intracraniene etc.) produse ca urmare a tulburărilor trombocitare și de sinteză a unor factori de coagulare. La baza lor stă acumularea de toxine uremice în organism.

Modificările imunologice se caracterizează prin alterarea funcției de apărare imună specifică și nespecifică, generează o incidență crescută a complicațiilor infecțioase.

Tulburările neuropsihice apar ca și consecința a toxinelor uremice, a tulburărilor acidobazice asociate, sau a edemului cerebral și sunt reprezentate de astenie, apatie, tulburări de vorbire sau vedere, iritabilitate, semne de neuropatie periferică etc.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală cu manifestări variate.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi acțiunea toxică a substanțelor aromatice reținute în organism, tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza).