



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

PATOLOGIE

NF-B

L-2 TNF

IL-2 TNF

CORTIZOL

Chișinău 2005

616-082
V68

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"

Anatol Vișnevschi, dr., conf. univ.
Stela Todiraș, dr., conf. univ.
Angela Bîtcă, cercetător științific

PATOLOGIE

*Sub redacția profesorului universitar
VASILE LUTAN*

Manualul este recomandat către editare de
Consiliul Metodic Central al USMF "Nicolae Testemițanu"
(pv nr.6 din 19 mai 2005)

696169

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"
Chișinău
Biblioteca Științifică

sl.

CHIȘINĂU 2005

CZU 616-092(075.8)

V 68

Referenți științifici:

Nicolae Bolocan, dr., conf. univ., catedra Biofizică, Informatică și Fiziologia Omului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Alexandru Corlăteanu, dr., conf. univ., catedra Biologie Umană și Animală, Universitatea de Stat din Moldova

În manual se expune originea, apariția, evoluția și rezoluția proceselor patologice tipice localizate în organe și sisteme, precum și principiile de terapie patogenetică ale acestora.

Manualul este elaborat în conformitate cu curriculumul și programa analitică aprobată pe disciplina dată la specialitatea "Farmacie".

Lucrarea este destinată studenților instituțiilor de învățământ superior de profil, farmaciștilor și medicilor.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Vișnevschi, Anatol

Patologie; [Man.] / Anatol Vișnevschi, Stela Todiraș, Angela Bîtcă; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". -Ch.: Centrul Ed. al UASM, 2005.- 165 p.

Bibliogr. p. 165 (9 tit.)

ISBN 9975-64-046-X

250 ex.

616-092 (075.8)

ISBN 9975-64-046-X

**© An. Vișnevschi,
Stela Todiraș, Angela Bîtcă**

CUPRINS

PREFAȚĂ	5
1. Etiologia generală	6
1.1. <i>Caracteristica cauzelor bolii</i>	7
1.2. <i>Caracteristica condițiilor apariției bolii</i>	8
1.3. <i>Substanțele medicamentoase ca factor patogen</i>	9
1.4. <i>Particularitățile biotransformării medicamentelor în cadrul leziunilor celulare</i>	10
1.5. <i>Stările patologice produse de medicamente</i>	11
2. Patogenia generală	13
2.1. <i>Interacțiunea dintre cauză și organism</i>	14
2.2. <i>Rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii. Interrelațiile de cauză și efect în evoluția bolii. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios</i>	15
2.3. <i>Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii</i>	17
3. Nozologia generală	20
4. Procese patologice tipice celulare	23
4.1. <i>Principiile și metodele de creștere a rezistenței celulelor intacte la acțiunea factorilor patogeni. Stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor celulare.</i>	26
5. Procese patologice tipice tisulare	28
6. Dereglările circulației sanguine regionale	30
6.1. <i>Hiperemia arterială</i>	30
6.2. <i>Hiperemia venoasă</i>	33
6.3. <i>Ischemia</i>	34
6.4. <i>Embolia</i>	36
6.5. <i>Staza sanguină</i>	38
6.6. <i>Tromboza</i>	39
6.7. <i>Hipocoagularea</i>	40
6.8. <i>Dereglarea schimbului capilaro-interstițial. Edemele</i>	41
7. Inflamația	43
8. Febra	55
9. Procese patologice alergice	66
10. Carența vitaminică	71
11. Dismetabolismele glucidice	75

12. Dismetabolismele lipidice	76
13. Dismetabolismele proteice	78
14. Dishomeostaziile hidrice	79
15. Dishomeostaziile acido-bazice (EAB)	81
16. Dizoxiile generale	82
16.1. Hipoxia generală.....	82
16.2. Hiperoxia	85
17. Stările terminale	86
18. Patologia sistemului sanguin	88
18.1. Modificările volumului sângelui circulant.....	88
18.2. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar.....	89
18.2.1. Eritrocitozele	89
18.2.2. Anemia	91
18.3. Procesele patologice și schimbările reactive în sistemul leucocitar.....	100
18.3.1. Leucocitozele	100
18.3.2. Leucozele	103
18.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar	104
19. Patologia sistemului cardiovascular	105
19.1. Insuficiența cardiacă	105
19.2. Dereglările ritmului cardiac	109
19.3. Procese patologice în vasele sangvine.	112
19.3.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică	112
19.3.2. Hipotensiunea arterială	118
20. Patologia respirației externe	119
21. Patologia aparatului digestiv	126
22. Patologia ficatului	137
23. Patologia rinichilor	143
24. Patologia glandelor endocrine	150
25. Patologia sistemului nervos central	160
25.1. Durerea	160
25.2. Tulburările sensibilității.....	162
25.3. Dereglările funcției motorii ale sistemului nervos central.....	163
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	165

PREFAȚĂ

Lucrarea actuală este destinată în calitate de manual studenților facultății Farmacie. Manualul a fost alcătuit în baza cursului teoretic „Fiziopatologie medicală” vol. I și II, elaborat de către colaboratorii catedrei “Fiziopatologie și fiziopatologie clinică” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”: Vasile Lutan, dr. hab., prof. univ., șef catedră; Anatol Vișnevschi, dr., conf. univ., Stela Toderăș, dr. conf. univ., Angela Bîtcă, medic, cercetător științific.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Etiologia generală

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

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

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

1.1. Caracteristica cauzelor bolii

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

A. Clasificarea după origine:

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

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

B. Clasificarea după natura factorilor cauzali:

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

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

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

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

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

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

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

1.2. *Caracteristica condițiilor apariției bolii*

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

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

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

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

1.3. Substanțele medicamentoase ca factor patogen

Reacțiile adverse și stările patologice produse de medicamente

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

Reacțiile adverse de tip toxic

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

Efecte dismorfogene posedă substanțele medicamentoase administrate femeii însărcinate. Aceste preparate induc defecte morfologice congenitale, acționând toxic asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. Exemplul cel mai evident este cel a citotoxicelor anticanceroase, capabile să producă avort sau malformații congenitale; tratamentul cu asemenea substanțe este contraindicat în timpul sarcinii. Alte medicamente cu efect dismorfogen sunt antibioticele, anticoagulantele cumarine, dozele mari de chinină, vitamine A și D.

Medicamente cu risc mutagen sunt citostaticele anticanceroase și imunosupresivele, unele antiepileptice și pesticidele organofosforice. Efectele mutagene au drept consecință modificări durabile ale genotipului, care ulterior pot determina modificări ale fenotipului.

Reacții adverse alergice

Reacțiile adverse alergice la medicamente sunt datorate includerii reactivității imune exagerate. Medicamentele pot provoca reacții alergice indiferent de calea de administrare. Pentru dezvoltarea alergiei este necesar ca medicamentul, care are de regulă o moleculă mică sau relativ mică, să formeze conjugați prin legătura covalentă cu o proteină sau o polipeptidă din organism (antibioticele, sulfamidele).

1.4. Particularitățile biotransformării medicamentelor în cadrul leziunilor celulare

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

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

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

1.5. Stările patologice produse de medicamente

Sistemul cardiovascular

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

Unele medicamente pot provoca insuficiența cardiacă prin lezarea miocardului. Din această grupă de preparate fac parte antibioticele anticanceroase, care produc o decompensare progresivă, cu evoluție rapidă și severă, de multe ori fatală. Un alt grup de medicamente contraindicate bolnavilor cu insuficiență cardiacă, sunt cele care favorizează retenția hidrosalină (glucocorticoizii, estrogenii, androgenii).

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

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

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

Sistemul sanguin

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

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

Trombocitopenia medicamentoasă poate apărea în cadrul aplaziei medulare produsă de citotoxice. În alte cazuri trombocitopenia medicamentoasă se dezvoltă prin mecanism alergic citolitic. Clinic apar hemoragii la nivelul mucoaselor, peteșii, rareori hemoragii masive. Fenomenele regresează rapid după sistarea medicației. Principalele substanțe capabile să provoace trombocitopenie sunt diureticele tiazidice, estrogenii, glucocorticoizii.

Rinichii

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

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

Sistemul hepato- biliar

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

Sistemul respirator

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

Sistemul endocrin

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

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

2. Patogenia generală

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

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

a) legitățile interacțiunii cauzei provocatoare și organismul în proce-

sul apariției bolii; rolul factorului etiologic în procesul apariției și evoluției bolii;

b) legitățile interrelațiilor dintre factorii patogenetici; rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii;

c) rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii.

2.1. Interacțiunea dintre cauză și organism

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

Leziune se numește orice dereglare persistentă și irecuperabilă a homeostaziei organismului – biochimice, structurale, funcționale, psihice. Concret dishomeostazia se manifestă prin dezintegrarea structurii și dereglarea funcției.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Importanța pragmatică a acestui postulat constă în faptul că pentru

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

Pe parcursul evoluției clinice a majorității bolilor cronice, cu evoluție îndelungată periodizată apar și se înlocuiesc unele pe altele în mod succesiv mai multe verigi esențiale, care capătă o importanță dominantă în anumite perioade evolutive ale bolii. Aceste procese se numesc *veriga dominantă* a patogeneiei. Sarcina medicului este de a urmări succesiunea verigilor dominante și de a depista la timp trecerea unei perioade a bolii în alta, pentru a aplica adecvat *terapia patogenetică*.

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

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

Spre deosebire de *terapia etiotropă*, îndreptată asupra factorului cauzal și condițiilor nefavorabile, *terapia patogenetică vizează* limitarea sau înlăturarea factorilor patogenetici și este orientată spre lichidarea verigii dominante. Din preparatele care influențează aceste mecanisme fac parte glicozidele cardiace, antiinflamatoarele, antihistaminicele și altele. Către remediile care se utilizează în tratamentul patogenetic se referă medicamentele cu acțiune substituitivă (fermenți, preparate hormonale, vitaminele) care substituie substanțele endogene. Acest grup de preparate nu au acțiune asupra cauzei bolii, însă pot rupe lanțul cauzal care determina dezvoltarea bolii sau procesului patologic. De exemplu, preparatele de insulină, administrate în cadrul diabetului zaharat, nu

influențează secreția endocrină a pancreasului, dar normalizează metabolismul glucidic și activitatea vitală a organismului; acidul clorhidric, administrat *per os*, în caz de ahlorhidrie normalizează aciditatea gastrică și a.

Tratamentul simptomatic este orientat spre înlăturarea unor simptome ale bolii. Ca exemplu: analgezicele pentru contracararea durerii, laxativele, administrate în constipații, antipireticele în cadrul febrei înalte și a.

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

2.3. Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii

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

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

Esența general biologică a reactivității este *conservarea homeostaziei biochimice, structurale, funcționale și psihice* proprii speciei biologice și individului în condițiile variabile ale mediului ambiant. Reacționând în mod adecvat la acțiunile perturbante, organismul corectează modificările produse de acestea și își păstrează integritatea și homeostazia sa structurală și funcțională, homeostazia mediului intern. Astfel reacți-

vitatea se traduce prin *rezistența* de specie și individuală – capacitatea de a rezista la presingul mediului și de a-și păstra identitatea sa biologică. Or, în cuplul categoriilor dialectice reactivitate – rezistență, primatul aparține rezistenței. Anume rezistența este scopul major biologic. În timp ce reactivitatea este mijlocul de atingere a acestui scop.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d) formarea *de novo* de bariere, care limitează contactul organismului cu factorul patogen (incapsulația, granulația, petrificația focarului inflamator).

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

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

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

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

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

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

Spre deosebire de cele patru tipuri de reacții fiziologice biologice

rezonabile și orientate spre menținerea homeostaziei și, în fine, spre autoconservarea individului, în unele cazuri pot evolua și reacții patologice.

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

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

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

Reacțiile organismului poartă caracter concret în fiecare caz: una și aceeași reacție a organismului întâlnită în diferite boli poate avea caracter fiziologic protectiv într-un caz și patologic în alt caz (diareea în intoxicație alimentară are caracter protectiv, în timp ce aceeași diaree în holeră este pur patologică). Medicul va diferenția caracterul acestei reacții în ambele cazuri, deoarece tactica terapeutică va fi diametral opusă – stimularea diareei prin laxative în caz de intoxicație și stoparea diareei în caz de holeră.

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

3. Nozologia generală

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

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

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

Clasificarea bolilor

A. Clasificarea după principiul causal (etiologic):

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

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

- a) boli cardiovasculare;
- b) boli respiratorii;
- c) boli gastrointestinale;
- d) boli urogenitale;
- e) bolile sistemului nervos etc.

C. Clasificarea după principiul de sex și vârstă:

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

D. Clasificarea după modul de răspândire:

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

Perioadele evoluției bolii

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

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

B. *Perioada prodromală* (perioada prevestitorilor bolii) durează

de la apariția primelor manifestări clinice și până la desfășurarea completă a bolii. În această perioadă predomină simptome generale fără o localizare topografică concretă în anumite structuri (astenie fizică și psihică, inapetență, disconfort gastrointestinal, senzații de durere vagă nelocalizată, febră ș.a.).

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

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

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

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

4. Procese patologice tipice celulare

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

Clasificarea leziunilor celulare:

A. După consecutivitatea apariției:

a) leziuni primare apărute la acțiunea nemijlocită a factorului patogen;

b) leziuni secundare apărute ca efect al factorilor patogenetici primari.

B. După caracterul leziunilor:

a) leziuni specifice, care corespund caracterului factorului nociv;

b) leziuni nespecifice, proprii mai multor factori nocivi.

C. După caracterul factorului etiologic:

a) leziuni mecanice;

b) leziuni fizice (termice, congelatie, electrice);

c) leziuni osmotice;

d) leziuni prin peroxidarea lipidelor;

e) leziuni infecțioase;

f) leziuni imune (alergice);

g) leziuni toxice;

h) leziuni enzimatică;

i) leziuni hipoxice;

j) leziuni discirculatorii;

k) leziuni dismetabolice;

l) leziuni dishomeostatice.

D. După localizare:

a) leziuni membranare;

b) leziuni mitocondriale;

c) leziuni lizozomale;

d) leziuni ale nucleului (inclusiv leziuni mutaționale);

e) leziuni ale reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi.

E. După gradul leziunii

a) leziuni reversibile;

b) leziuni ireversibile.

Manifestările leziunilor membranei celulare

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

Dereglarea permeabilității membranei celulare și a transferului transmembranar de substanțe.

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

Dereglarea transportului activ transmembranar de substanțe.

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

Anihilarea gradientului de potasiu.

În celula normală raportul concentrației potasiului intracelular și extracelular este de cca 4:1, ceea ce, de rând cu alți electroliți, creează gradientul electric și potențialul de repaus pentru celulele excitabile și, de asemenea, este necesar pentru funcționarea mitocondriilor. Echilibrarea concentrației potasiului intracelular și extracelular anihilează potențialul de repaus al celulei (depolarizare) și face imposibilă excitația celulei (inhibiție depolarizantă). Datorită creșterii concentrației ionilor de potasiu în sectorul extracelular, se micșorează și potențialul transmembranar al celulelor adiacente, măbind excitabilitatea, ce poate servi ca factor de

imbold în declanșarea potențialelor de acțiune. Acest fenomen poate fi observat în cadrul infarctului miocardic, în care creșterea concentrației potasiului în focarul de necroză contribuie la apariția fibrilațiilor cardiace.

Anihilarea gradientului de sodiu.

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

Anihilarea gradientului de calciu

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

La micșorarea generării de ATP în celule se inhibă activitatea Ca^{2+} -ATP-azei, se micșorează viteza de expulzare a calciului din citoplasmă, ceea ce contribuie la acumularea ionilor de calciu în citoplasmă până la concentrația de 10^{-5} mmol/l. În consecință apar modificări în citoscheletul celular, se activează structurile contractile (actina și miozina), se activează sistemele enzimatice celulare (ATP-aze, fosfolipaze, proteaze, endonucleaze), se alterează membranele intracelulare și se tulbură procesele metabolice la nivel de celulă.

Activarea enzimelor intracelulare

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

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

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

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

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

Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare

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

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

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

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

genetic celular cu sinteza proteinelor specifice care măresc rezistența celulară față de factorii lezanți.

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

- reducerea deficitului energetic și restabilirea mecanismelor energogenetice:

- protejarea membranelor celulare și a sistemelor enzimatice;
- corecția echilibrului ionic și a mecanismelor de transport transmembranar.

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

Distrofia – proces patologic tipic celular cauzat de dereglările metabolice generale sau celulare și manifestat prin dereglări funcționale și modificări structurale ale celulei.

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

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

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

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

Apoptoza reprezintă un mecanism genetic de menținere a homeostaziei cantitative și calitative a populației celulare prin reducerea surplusului de celule sau înlăturarea celulelor neviabile.

Apoptoza, spre deosebire de moartea fiziologică și, în special de

necroză, care cuprinde întregi populații celulare, este un proces individual, care se desfășoară într-o singură celulă. De rând cu aceasta, spre deosebire de necroză, care este provocată de factori patogeni extracelulari (endogeni sau exogeni), apoptoza este inițiată de programul genetic intrinsec celular.

Necroza

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în:

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

Moartea celulară fiziologică este înlăturarea din organism a celulelor îmbătrânite, care și-au realizat completamente potențialul funcțional în limitele programului genetic și urmează a fi înlocuite cu celule tinere – regenerarea fiziologică.

Necroza este sistarea ireversibilă a activității celulei, moartea celulei sau a unei părți de țesut, organ în organismul încă viu. Necroza poate fi definită ca moarte accidentală, violentă survenită de pe urma acțiunii factorilor nocivi extracelulari – fie endogeni (din însăși organismul), fie exogeni (parveniți din ambianță).

Consecințele necrozei

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

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

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

5. Procese patologice tipice tisulare

Regenerarea este procesul de recuperare a structurilor pierdute în mod fiziologic sau patologic orientat spre restabilirea homeostaziei structurale și funcționale a organismului (ex. regenerarea celulelor epiteliale ale tractului digestiv, urogenital, arborelui bronhial, pielii, celulelor sanguine).

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

Hipertrofia organului este mărirea în volum și masă a organului condiționată de mărirea numărului de celule (hiperplazie) și/sau a volumului și masei fiecărei celule (ex. hipertrofia miocardului în vicii cardiace, a glandei mamare lactante).

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

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

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

Ciroza este sclerozarea însoțită de deformarea organului (ciroza hepatică).

Cicatricea reprezintă sclerozarea localizată în focarele de inflamație sau necroză.

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

6. Dereglările circulației sanguine regionale

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

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

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

Hiperemia arterială poate fi provocată atât de factori fiziologici, cât și de factori patogeni. Caracterul distinctiv al hiperemiei fiziologice este coerența calitativă și cantitativă a factorului cauzal și caracterul adaptativ, protectiv sau compensator (de ex., hiperemia la acțiunea temperaturii ridicate, hiperemia în caz de inflamație). Hiperemia patologică este hiperemia neadevătată factorului cauzal și lipsită de caracterele biologice favorabile (de ex., hiperemia neuroparalitică survenită la trauma mecanică a nervilor vasomotori).

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

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

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

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

Mecanismul neuromioparalitic constă în epuizarea rezervelor

de catecolamine în veziculele terminațiilor nervoase simpatice cu micșorarea tonusului fibrelor musculaturii netede ale arteriolelor sau în caz de compresie îndelungată a vaselor (de ex., în ascită).

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

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

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

Hiperemia arterială reactivă are la bază mecanisme patogenetice metabolice și umorale și este în legătură directă cu modificările chimice în țesuturile ischemiate. Dilatarea vaselor se datorează acțiunii produșilor metabolismului tisular (CO_2 , acidul lactic, adenzina).

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

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

Modificările hemodinamicii și limfodinamicii regionale:

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

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

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

d) creșterea numărului de vase funcționale și intensificarea rețelei

vasculare în regiunea hiperemiată pe fundalul creșterii afluxului de sânge și intensificării microcirculației;

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

f) intensificarea limfogenezei și limfocirculației.

Manifestările exterioare ale hiperemiei arteriale:

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

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

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

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

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

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

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

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

Consecințe nefavorabile pot surveni atât în cazul hiperemiei arteriale fiziologice, cât și celei din cadrul proceselor patologice. Astfel, dilatarea excesivă a vaselor creierului pe fundalul unor afecțiuni vasculare cum ar fi ateroscleroza, se poate complica cu ruperea peretelui vascular și apariția hemoragiei în encefal (ictus hemoragic). Creșterea fluxului de sânge spre musculatura scheletică la efort fizic pronunțat sau spre alte

organe în caz de hiperemie arterială funcțională, determină o redistribuire a sângelui în organism cu micșorarea debitului sanguin și tulburări circulatorii la nivelul encefalului, manifestându-se prin lipotimie și sincopă. Hiperemia arterială în focarul inflamator, pe lângă consecințele benefice, poate antrena diseminarea germeului patogen în alte organe.

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

Etiologia.

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

O altă cauză poate fi *insuficiența constituțională a elasticității peretelui venos*, ce se manifestă mai frecvent în venele membrelor inferioare și duce la dilatarea treptată a venelor, insuficiență valvulară relativă, reținerea sângelui în vene cu creșterea presiunii hidrostatice în ele. Aceasta împiedică refluxul sângelui din țesuturi și conduce la instalarea hiperemiei venoase.

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

Manifestări.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Manifestări externe:

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

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

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

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

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

a) staza venoasă;

b) leziunile celulare hipoxice, hipoenergetice, dismetabolice;

c) necroza;

d) inflamația;

e) atrofia;

f) sclerozarea organului.

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

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

Patogenia.

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

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

Manifestările:

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

Manifestări exterioare:

- a) *paloarea țesutului ischemiat*, ca rezultat al micșorării afluxului de sânge;
- b) *micșorarea temperaturii locale* din cauza afluxului redus de sânge, diminuării metabolismului și energogenezei;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Embolia aeriană poate fi și iatrogenă la efectuarea incorectă a unor manipulări medicale, cum ar fi administrările intraarteriale ale medicamentelor, transfuzii de sânge, investigații radiologice angiografice.

Embolia microbială este consecință a pătrunderii din focarul inflamator septic în circulație a microorganismelor, care obturează lumenul

nul vascular și determină apariția focarelor infecțioase metastatice în diferite organe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.5. Staza sanguină

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

Etiologie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6. 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.

Etiologia și patogenia.

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

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

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

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.

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

Trombul mixt este constituit din straturi albe și roșii.

Consecințele trombozei.

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

Rezoluția trombusului. Trombusul se poate solda cu următoarele transformări:

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

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

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

4. *Ramolimentul purulent al trombusului.* Infectarea trombusului poate declanșa inflamația purulentă. De la tromb se vor desprinde particule mici cu transformarea acestora în tromboemboli septici, 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* conduce la restabilirea circulației sanguine.

6.7. *Hipocoagularea*

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, fenomenul fiind denumit *sindrom hemoragic*. În cazul în care aceste sângerări se repetă foarte frecvent procesul poartă denumirea de *diateză hemoragică*. În funcție de etapele dereglate 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 microcirculator, denumite *vasculopatii sau purpure vascular*;

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 anticoagulanților;

5. sindroame hemoragice datorite unei activități fibrinolitice excesive denumite *sindroame fibrinolitice*.

Modularea proceselor de coagulare

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

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

Tromboza arterială este inițiată de lezarea endoteliului vascular. Plachetele aderă la colagenul denudat și la alte glucoproteine. Plachetele aderate eliberează acid arahidonic din care se formează tromboxan A₂. Prin intervenția tromboxanului se produce expresia unor receptori membranari plachetari specifici, de care se fixează fibrinogenul legând plachetele între ele, ceea ce explică procesul de agregare.

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

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

6.8. Dereglarea schimbului capilaro-interstițial. Edemele

Edem – proces patologic tisular, acumularea excesivă de lichid în spațiile intercelulare sau cavitățile seroase ale organismului. Edemele duc la modificarea proprietăților fizice și structurale ale țesuturilor și organelor cu tulburări funcționale ale acestora. Lichidul acumulat în caz de edeme se numește lichid edemațios sau *transsudat* (de la lat. *trans* – prin, *sudo*, *sudatum* – a scurge). Prin particularitățile fizico-chimice (pH, conținutul de proteine, celule), transsudatul este aproape de lichidul tisular, dar diferă

cu mult de *exsudat* – edemul de origine inflamatorie. Lichidul edemațios este străveziu, conține până la 2% proteine și un număr neînsemnat de celule.

Etiologia.

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

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

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

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

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

e) factorii ce împiedică refluxul limfei – compresia, concreșterea, obturarea, inflamația vaselor limfatice, coagularea limfei.

Patogenia.

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

Clasificarea edemelor conform patogeniei lor:

1. Formele simple de edeme:

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

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

- renale (nefritice și nefrotice);
- cașectice;

- hepatice;
- inflamatorii;
- alergice;
- toxice.

3. Variante particulare de edeme:

- edemul laringelui;
- edemul cerebral;
- edemul pulmonar;
- hidrotorax (acumularea de lichid în cavitatea pleurală);
- hidropericard (acumularea de lichid în cavitatea pericardului);
- ascită (acumularea de lichid în cavitatea abdominală);
- anasarcă (edemul masiv al țesutului adipos și al organelor interne,

inclusiv și al cavităților)

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

7. Inflamația

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

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

Etiologia inflamației

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

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

Patogenia inflamației

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

Inflamația prezintă un proces patologic tipic cu reacții inițiate și menținute de substanțe biologic active, care se eliberează, se activează sau se sintetizează în momentul acțiunii lezante a factorului patogen. Factorul nociv etiologic doar provoacă leziuni la nivel celular și prin aceasta declanșează inflamația, care ulterior evoluează ca un proces stereotip în virtutea legilor imanente genetic determinate de macroorganism.

Procesele patogenetice principale ale inflamației sunt:

- a) *alterația* – leziunea țesuturilor;
- b) eliberarea, activarea sau sinteza de substanțe biologic active promovatoare ale inflamației (*mediatori inflamatori*);

c) *reacțiile vasculare* – ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vasculară;

d) *exudația* – extravazarea lichidului, edemul inflamator;

e) *emigrarea celulelor sanguine și infiltrarea organului inflammat* cu neutrofile, eozinofile, limfocite, monocite;

f) *proliferarea celulelor* de origine mezenchimală;

g) *regenerarea*.

Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară.

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

Alterația primară reprezintă modificările structurale și dereglările funcționale provocate nemijlocit de factorul nociv în locul acțiunii acestuia și reprezintă mecanismul de declanșare (trigger) și inițiază debutul inflamației.

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

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

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

Alterația secundară

Totalitatea de fenomene patologice distructive declanșate de alterația primară se numește *alterație secundară*. Cauzele și mecanismele patogenetice ale alterației secundare sunt următoarele:

1) modificările fizico-chimice ale microecologiei în focarul inflamator – acidoza intercelulară, hiperconcentrația de ioni de potasiu, hiperosmia și hiperonchia, hiperhidratarea spațiului interstițial – provoacă modificări structurale și dereglări metabolice și funcționale la nivelul celulelor din zona inflamată (intumescența celulelor, distrofia, necrobioza și necroza);

2) neurotransmițătorii eliberați din structurile nervoase alterate (acetilcolina, noradrenalina) rezultă efectele respective vasculo-tisulare – conduc la spasmul vascular, dilatarea paralică și modificările respective hemodinamice, limfodinamice, histotrofice;

3) produsele metabolismului dereglat și substanțele cu activitate biologică – polipeptidele formate la acțiunea enzimelor proteolitice, aminele biogene (histamina, serotonina, tiramina) formate prin decarboxilarea aminoacizilor respectivi, peroxizii lipidici, acidul lactic – mediază efecte specifice vasogene;

4) produsele dezintegării celulare – enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice, enzimele ciclului acizilor tricarbonici – provoacă scindarea substraturilor specifice;

5) dereglările circulației sanguine în focarul inflamator (hiperemia arterială și venoasă, staza, tromboza) cu consecințe fiziopatologice – condiționează dereglările microcirculatorii, reologice, hiperpermeabilitatea vaselor, dereglări metabolice, trofice și funcționale.

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

Mediatorii inflamației

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

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

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

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

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

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

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

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

- proteinele cationice și proteina bazică principală cu acțiune directă antiparazitara;
- peroxidaza (scindează peroxidul de oxigen până la apă și oxigen atomic, iar în prezența halogenilor formează OCl);
- histaminaza (efectuează dezaminarea oxidativă a histaminei), arilsulfataza (inactivează leucotrienele);
- fosfolipaza D (inactivează factorul activator al trombocitelor);
- substanța perforina (formează canale în membrana celulară și produce liza celulei microbiene sau parazitare similar cu acțiunea complexului C_5-C_9 al complementului activat);
- receptorii pentru C_{3b} , prin intermediul cărora eozinofilele se fixează de complementul asociat de paraziții pluricelulari, eliberând proteine cationice, proteina bazică principală și perforina, și astfel nimicind parazitul.

Mediatorul principal *trombocitar* este serotonina depozitată și

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

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

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

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

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

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

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

Reacțiile vasculare în procesul inflamator

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

Ischemia prezintă o reacție vasculară de scurtă durată (uneori

lipsește), care apare imediat după acțiunea factorului flogo-gen și este consecință a acțiunii directe a factorului nociv sau a eliberării mediatorilor vasoconstrictori (noradrenalina) din structurile nervoase distruse. Din cauza duratei scurte nu are importanță esențială pentru evoluția inflamației.

Hiperemia arterială se instalează imediat în urma ischemiei, este limitată de arealul țesutului inflammat și are importanță crucială în geneza reacțiilor vasculare și tisulare ulterioare. Hiperemia arterială inflamatoare este cauzată de mediatorii inflamației (histamina, anafilatoxinele – C_{3a} , C_{4a} , C_{5a} , bradikina, serotonina, prostaglandina PGE_2).

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

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

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

Prestaza și *staza* sanguină sunt rezultatul evoluției hiperemiei venoase și au patogenie mixtă – staza venoasă și staza capilară. La etapa de prestază se observă mișcări pulsatile și pendulare ale sângelui în capilare, iar în stază – oprirea hemocirculației în capilare, postcapilare și venule. Staza, care persistă mult timp, rezultă agregarea intravasculară

a celulelor sanguine, tromboza, microhemoragii, dereglări metabolice hipoxice, leziuni celulare hipoxice și acidotice, distrofii și necroză.

Exsudația în focarul inflamator

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

Factorii exsudației sunt multipli:

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

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

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

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

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

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

- conține mai mult de 2% proteine, acestea fiind cu masa moleculară mare (globuline, fibrinogen);
- conține celule (eritrocite, trombocite, leucocite);

– în caz de inflamație infecțioasă exsudatul este septic – conține germenul patogen și produșii vitali ai acestuia (toxine, enzime, antigene).

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

Exsudatul seros conține până la 3% proteine cu masa moleculară mică (predominant albumine), puține leucocite neutrofile, ceea ce determină și proprietățile fizice ale acestui exsudat – vâscozitatea mică (consistență apoasă), fluid (se scurge ușor), aproape transparent. Se întâlnește frecvent la inflamația foitelor seroase (de ex., peritonită, pericardită, pleurită), de unde și denumirea de exsudat seros.

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

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

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

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

Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza

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

inflamație are loc nu numai emigrarea leucocitelor, ci și fixarea în interstițiu și activizarea lor.

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

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

Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator

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

Modificările generale din organism în inflamație

Ca și orice proces patologic, inflamația îmbină modificări locale și generale. Se poate stipula, că inflamația este un proces patologic predominant local asociat de modificări generale. Modificările generale în organism în cazul inflamației apar prin mecanismele tipice de generalizare: neuro-reflex, limfo- și hemato-gen, prin continuitate și prin pierderea funcției organului inflammat.

Complexul de reacții generale declanșate de procesul inflamator întrunește *reacția fazei acute*. De rând cu aceasta procesul inflamator provoacă modificări în sistemul imun, declanșând reacții imune de tip

umoral și celular, hipersensibilitate de tip imediat sau întârziat, procese autoimune.

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

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

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

Dereglarea funcțiilor organului inflammat (*functio laesa*) antrenează dereglări homeostatice, care declanșează diferite reacții compensatorii din partea altor organe și sisteme neafectate.

Deși reacțiile generale ale organismului sunt sinergiste cu procesul inflamator local și destinate unui scop unic – anihilarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei, uneori acestea au și consecințe patologice (reacții alergice și autoimune, socul endotoxinic, coagularea intravasculară diseminată).

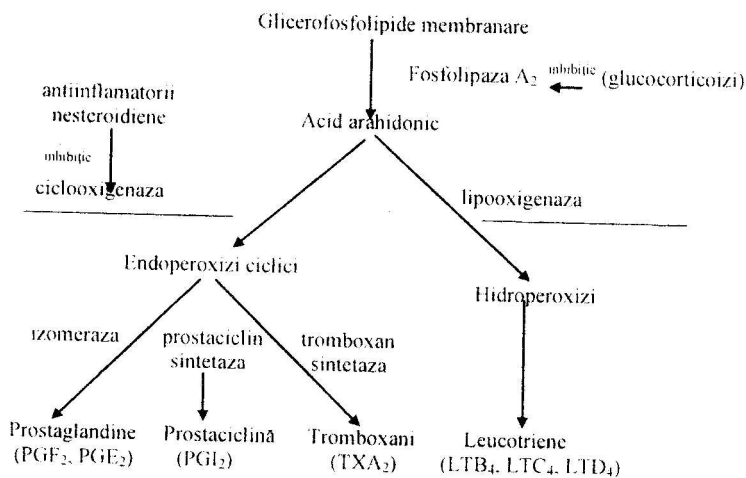
Sarcina medicinei practice vis-a-vis de procesul inflamator neadecvat este ajustarea acestuia până la forma adecvată (normoergică) prin stimularea procesului inflamator în caz de hipoergie și atenuarea acestuia în caz de hiperergie. În aceste scopuri au fost elaborate remedii atât proinflamatoare, cât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

Din antiinflamatoare fac parte: antiienzimele (antitripsina ș.a.), antimediatorii (colinoblocatorii, antihistaminicele, antiserotoninicele), vasoconstrictorii, stabilizatorii mastocitelor (cromoglicat), imunosupresivele, glucocorticoizii, antiinflamatoarele nesteroidice inhibitori ai ciclooxigenazei (aspirina), blocatorii receptorilor leucotrienelor (zafirlucastul) ș.a. Pentru corecția patogenetică a inflamației este utilizat efectul mediatorilor inflamatori intrinseci. Astfel aspirina și antiinflamatoarele nesteroidice inhibă calea ciclooxigenazică și sinteza prostaglandinelor și

în așa mod atenuază procesele inflamatorii, calmează durerea, micșorează temperatura corpului crescută în febră, inhibă agregarea plachetelor, împiedică formarea TxA_2 . Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor se explică prin inhibiția fosfolipazei A_2 și încetinirea sintezei globale de eicosanoide. Astfel, deja peste 4 ore după aplicarea experimentală a agentului flogogen (caragenina) în exsudatele inflamatorii au fost decelate PGE_2 , PGF_1 , PGF_2 -alfa.

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

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



Formarea eicosanoidelor și acțiunea inhibitorie a glucocorticoizilor și a antiinflamatoriilor nesteroidiene

8. Febra

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

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

Etiologia.

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

I. Pirogenii primari:

- 1) pirogeni exogeni – pirogeni exogeni infecțioși
– pirogeni exogeni neinfecțioși;

2) pirogeni endogeni.

II. Pirogeni secundari.

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

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

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

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

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

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

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

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

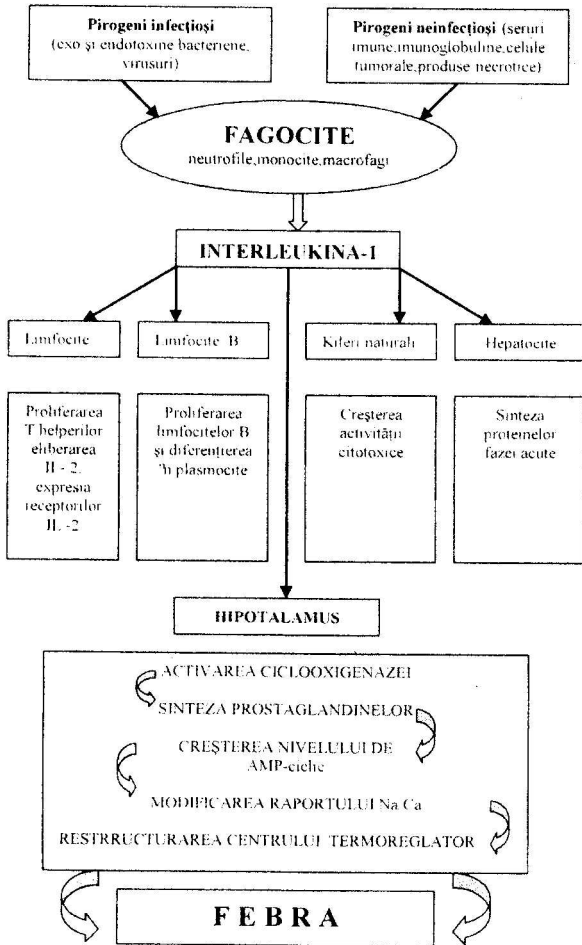
și ceruloplasminei. Sub acțiunea IL-1 se inițiază producția de T-limfocite, a interleukinei-2 (IL-2) și se intensifică expresia receptorilor celulari. În afară de aceasta, are loc amplificarea proliferației B-limfocitelor, stimularea sintezei anticorpilor și expresia receptorilor membranari pentru imunoglobuline. În condiții normale IL-1 nu pătrunde prin bariera hematoencefalică, însă în cazul dereglării permeabilității acesteia (de ex., în inflamație) IL-1 parvine spre regiunea preoptică a hipotalamusului și interacționează cu receptorii neuronilor centrului de termoreglare.

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

Patogenia.

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

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



Patogenia febrei

temperatura normală a corpului ca fiind scăzută. În consecință, se emit impulsuri spre centrele sistemului nervos vegetativ (SNV), iar prin aceștia – și asupra glandelor endocrine (suprarenale, tiroida). Efectul constă în excitarea sistemului simpatic cu inhibiția reciprocă a sistemului parasimpatic. Excitația sistemului nervos simpatic conduce la spasmul vaselor periferice, reducerea secreției sudorale, intensificarea secreției adrenalinice și noradrenalinice, a hormonilor tiroidieni, ceea ce, pe de o parte,

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

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

Stadiile febrei

În dezvoltarea reacției febrile putem urmări trei stadii:

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

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

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

Ridicarea temperaturii corpului continuă până când va fi atins un

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

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

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

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

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

Stadiul menținerii temperaturii înalte. Acest stadiu se caracterizează prin echilibrarea proceselor de termogeneză și termoliză, ce decurg la un nivel mai înalt decât cel normal. Termogeneza rămâne la nivel înalt în timp ce termoliza se amplifică prin dilatarea vaselor periferice, accelerarea respirației, intensificarea moderată a secreției sudorale. Temperatura înaltă se menține atâta timp, cât persistă în organism factorii pirogeni. Febra prezintă un indiciu al evoluției bolii și al eficacității tratamentului antiinfecțios.

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

- 1) *febra continuă (febris continua)* – oscilațiile nictemerale ale

temperaturii nu depășesc 1°C (de ex., în pneumonie virală, pneumonie francolobară, pseudotuberculoză, febră tifoidă);

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

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

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

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

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

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

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

Ascensiunea temporară, în episoade de scurtă durată (câteva ore), a temperaturii corpului până la cel mult $37,5\text{--}38^{\circ}\text{C}$ (*febris ephemera*) se înregistrează uneori în diverse dereglări neuroendocrine (de exemplu, în timpul menopauzei), în unele infecții cronice.

Stadiul scăderii temperaturii. O dată cu eliminarea din organism a pirogenului primar și cu sistarea sintezei de pirogeni secundari încetează și acțiunea acestora asupra neuronilor centrului termoreglator cu revenirea punctului de referință la valoarea normală – cca $36,6^{\circ}\text{C}$. După această comutare a punctului de referință temperatura corpului în febră este percepută ca ridicată, sistemul simpatic se inhibă, iar cel parasimpatic se activează. Aceasta rezultă intensificarea termolizei și diminuarea

termogenezei. Termoliza crește în urma dilatării vaselor sanguine ale pielii, intensificării secreției sudorale și intensificării respirației externe. Concomitent se micșorează termogeneza și temperatura corpului începe să scadă.

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

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

Starea funcțională a organelor și sistemelor în febră

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

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

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

Sistemul cardiovascular. Febra se caracterizează prin modificări esențiale ale funcțiilor cordului și vaselor sanguine. Conform regulii Libermeister, ridicarea temperaturii corpului cu 1°C este însoțită de accelerarea contracțiilor cardiace cu 8–10 pe minut. Aceasta are loc din cauza încălzirii locale a nodului sinuzal. În afară de aceasta, are importanță ridicarea tonusului sistemului nervos simpatic. În consecință crește volumul sistolic și debitul cardiac. În primul stadiu al febrei tensiunea arterială poate să crească ca rezultat al spasmului vaselor periferice și redistribuirii sângelui spre organele interne («centralizarea circulației sanguine»). În stadiul al treilea scăderea critică a temperaturii poate să conducă la dezvoltarea colapsului, cauzat de scăderea bruscă a tonusului vaselor arteriale. Urmează să menționăm că unele boli infecțioase grave decurg fără să fie însoțite de tahicardii pronunțate, de exemplu febra tifoidă, febra recurentă. Intoxicația puternică ce apare în aceste cazuri

frânează activitatea funcțională a nodului sinuzal – se dezvoltă bradicardia. În cazul febrei înalte la unii bolnavi apar aritmii cardiace.

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

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

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

Modificările metabolismului. Febra este însoțită de modificări ale tuturor tipurilor de metabolism, acestea fiind în mare parte nespecifice, caracteristice și pentru alte tipuri de procese patologice (de exemplu, hipoxia, stresul). Drept trăsătură specifică a febrei este considerată intensificarea proceselor de oxidare și creșterea metabolismului bazal. S-a constatat că o dată cu ridicarea temperaturii cu 1°C metabolismul bazal se mărește cu 10–12%. Concomitent sporește necesitatea în oxigen. Conținutul de CO₂ în sângele arterial scade din cauza hiperventilației alveolare. O consecință a hipocapniei este spasmul vaselor cerebrale, scăderea afluxului de sânge și oxigen spre creier.

Modificările metabolismului glucidic în febră sunt condiționate de

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

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

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

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

Importanța biologică a febrei

Febra ca proces patologic tipic apărut pe parcursul evoluției are o mare importanță și determină în mare măsură rezoluția benefică a bolilor. Febra moderată are o serie de proprietăți protective: 1) stimulează elaborarea anticorpilor, activitatea citokinelor (de exemplu, a interferonului); 2) stimulează imunitatea celulară; 3) stimulează fagocitoza; 4) frânează dezvoltarea reacțiilor alergice; 5) inhibă multiplicarea microbilor și virusurilor și exercită o acțiune bactericidă (de exemplu, s-a constatat că gonococii și treponemele pier la o temperatură de 40–41°C); 6) micșorează rezistența microbilor la antibiotice.

Importanța protectivă a febrei și-a găsit aplicare în elaborarea

preparatelor pentru așa-numita *piroterapie* -- metodă de tratament al infecțiilor cronice cu evoluție torpidă (de exemplu, al sifilisului) prin febra indusă artificial.

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

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

Modularea reacției febrile

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

Piroterapia

Metoda de tratament prin intermediul creșterii temperaturii corpului este cunoscută de mult timp. Piroterapia este inducerea artificială a febrei cu ajutorul substanțelor pirogene. În acest scop se folosesc preparatele biogene, ca exemplu pirogenalul care prezintă un complex de lipopolizaharide extrase din membranele celulare a bacteriilor gram-negative. Provochând febra, aceste preparate măresc rezistența specifică și nespecifică a organismului. Piroterapia se folosește în scopul accelerării proceselor reparative în cadrul traumelor, proceselor inflamatorii cronice. Ca factor nespecific piroterapia este eficientă în tratamentul unor boli

venerice (gonoree cronică și sifilis visceral). În ultimul timp se studiază posibilitățile folosirii pirototerapiei în cadrul tumorilor maligne, deoarece o dată cu creșterea temperaturii corpului, crește și sensibilitatea tumorilor față de tratamentul chimioterapic.

9. Procese patologice alergice

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

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

Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

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

Clasificarea alergenelor

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

Alergenele exogene se divizează în:

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

Alergenele endogene se divid în:

- 1) alergene naturale native – componenți normali ai organismului, față de care organismul nu a elaborat toleranța imunologică în ontogeneză;
- 2) alergene achiziționate – neinfecțioase (antigene naturale, componenții organismului denaturați sub acțiunea factorilor fizici, chimici sau conjugați cu alte substanțe exogene);

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

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

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

În funcție de porțile de intrare în organism:

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

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

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

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

Patogenia reacțiilor alergice

Pornind de la similaritatea mecanismelor imunității și alergiei, ambele categorii de fenomene au multe puncte principale comune. Diferența principală constă în faptul că reacțiile alergice de tip imediat au la bază reactivitatea imunologică umorală, iar reacțiile alergice de tip întârziat au la bază reactivitatea imunologică de tip celular.

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

Tipul I – reacții anafilactice – (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasa IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofililor și mastocitelor interacționează cu antigenul în liberă circulație în umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial); interacțiunea are loc pe membrana mastocitului cu degranularea acestuia, iar fenomenele patologice sunt condiționate de substanțele biologic active eliberate de mastocite. Manifestarea acută, cu caracter sistemic a reacției alergice tip I este șocul anafilactic. Acesta poate fi declanșat prin administrarea antigenului pe cale parenterală, deși este posibil pentru orice altă cale

de administrare. Medicamentele cu riscul cel mai mare sunt penicilinele. Simptomele se dezvoltă în câteva minute și constau în dispnee, hipotensiune arterială până la colaps. Alte manifestări ale reacțiilor alergice tip I mai puțin grave și mai frecvente sunt urticaria, rinita seroasă, astmul bronșic, semnalate mai ales pentru peniciline și aspirină.

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

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

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

La cele patru tipuri de reacții alergice s-a mai adăugat al cincilea – tipul V – *reacție de tip stimulator* – (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiționată de anticorpi; antigenii sunt receptorii membranari ai celulelor proprii (de ex., receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor), iar anticorpii față de acești receptori circulă liber în lichidele organismului; interacțiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă

în activarea receptorilor și, ulterior, prin sistemul de mesageri secunzi intracelulari, în activarea funcției specifice a celulei (de ex., secreția hormonilor tiroidieni).

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip imediat.

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

I. Stadiul imunologic

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

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

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

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

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

Principiile terapiei patogenetice a reacțiilor alergice anafilactice include:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hipersensibilitate nespecifică

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

Prima grupă include reacțiile, a căror patogenie are la bază eliberarea de mediatori alergici (predominant histamina) din mastocite sub acțiunea nespecifică a temperaturii înalte, razelor ultraviolete, razelor ionizante, antibioticelor, polizaharidelor, enzimelor, proteinelor cationice, uneori substanțelor toxice de proveniență intestinală, substanțelor chimice exogene ș.a. Efectele fiziopatologice sunt mediate de acțiunea histaminei

asupra structurilor sensibile cu efecte specifice – urticaria pe piele, bronhospasmul, vasodilatația, hiperpermeabilitatea vasculară ș.a.

A doua grupă de reacții include activarea complementului pe cale alternativă nespecifică sau defecte ale complementului, care conduc la activarea spontană, nesancționată (de ex., insuficiența inhibitorului factorului C_1). Deficitul inhibitorului factorului C_1 conduce la activarea nesancționată a complementului pe cale clasică și toate efectele succesive – formarea de fragmente active C_{3a} , C_{4a} , $C5a$ cu acțiune anafilatoxină.

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

10. Carența vitaminică

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

Vitaminele hidrosolubile

Tiamina sau vitamina B₁ este sintetizată de vegetale, multe specii de bacterii și unele ciuperci. Vitamina se găsește în cantități mari în carnea de porc, ficat, rinichi și în făinurile de cereale. Tiamina se absoarbe în intestinul subțire prin transport activ. În mucoasa intestinală este transformată enzimatic în tiamin pirofosfat. Tiamin pirofosfatul sau cocarboxilaza, forma activă a vitaminei B_1 , are funcție de coenzimă

intervenind în numeroase reacții biochimice importante pentru metabolismul glucidic: decarboxilarea oxidativă a piruvatului și alfacetoglutaratului, folosirea pentozei în ciclul pentozofosfaților. Deficitul vitaminei poate apărea la un aport scăzut asociat cu un consum crescut de glucide. Sindroamele clinice caracteristice bolii (*Beri- Beri*), apar datorită consumului în cantități mari de orez decorticat. Deficitul de tiamină se manifestă clinic prin polinevrite periferice degenerative și atrofie musculară (*beri- beri uscat*), edeme și cardiomegalie (*beri- beri umed*), fenomene de encefalopatie. Semnele biochimice ale hipovitaminozei B_1 constau în scăderea cantității de tiamină urinară, creșterea concentrației de piruvat și alfacetoglutarat în sânge.

Riboflavina (vitamina B_2) este sintetizată de bacterii, ciuperci și unele plante. Se găsește în cantități mari în lapte, brânză, ficat, rinichi, legumele verzi. În organism este transformată în riboflavinofosfat apoi în flavin adenin dinucleotid (FAD)- forme active cu funcție de coenzime ale flavoproteinelor importante pentru reacțiile celulare de oxidoreducere. Deficitul vitaminic survine la o alimentare săracă în riboflavină sau în alcoolism cronic. Simptomele principale sunt: stomatita, cheilita, dermatita seboreică, vascularizație corneeană, anemie. Administrarea terapeutică a vitaminei corectează tulburările carentiale în câteva zile.

Piridoxina (vitamina B_6) cuprinde 3 compuși: piridoxina care se găsește în plante, piridoxamina și piridoxalul care se găsește în alimentele de origine animală. Vitaminele B_6 în organism se transformă în piridoxal fosfat. Piridoxal fosfatul intervine în metabolismul aminoacizilor și la formarea unor metaboliți importanți: acidul gama- aminobutiric (GABA), histamina, serotonina, dopamina. Deficitul vitaminic se întâlnește rar în forme manifeste clinic, dar relativ frecvent ca sindrom biochimic. Principalele simptome ale hipovitaminozei B_6 sunt: dermatita seboreică, convulsii (sunt atribuite carenței de GABA), anemie. Contraceptivele hormonale orale pot provoca fenomene de hipovitaminoză B_6 .

Acidul nicotinic și nicotinamida (vitamina PP)

Acidul nicotinic se conține în cantități mari în carne, legume și cereale. Formele biologice active sunt nicotinamid dinucleotid (NAD) și nicotinamid dinucleotid fosfat (NADP), care au funcție de coenzime pentru dehidrogenaze- enzime esențiale ale lanțului respirator. Stările de deficit de vitamina PP, manifestate prin pelagră, se datoresc fie carenței alimentare de acid nicotinic și triptofan, fie consumului exagerat (în hipertiroidism) sau pierderilor urinare excesive. Pelagra se manifestă

printr-o erupție cutanată pe pielea expusă la lumină (devine de culoare închisă, uscată, atrofică și fisurată), inflamația cronică a mucoasei tractului digestiv (stomatită, glosită, enterită), cu diaree apoasă și tulburări ale sistemului nervos central (insomnie, confuzie, halucinații).

Acidul ascorbic (vitamina C) se conține în alimente sub formă de acid ascorbic și acid dehidroascorbic. Sursele alimentare importante de vitamina C sunt citricele și roșiile, dar cantități relativ mari se găsesc în vegetalele verzi, cartofi și ficat. Acidul ascorbic și acidul dehidroascorbic formează un sistem redox, intervenind într-o serie de reacții de oxidare. Lipsa legumelor proaspete și a fructelor în dietă determină în 4-5 luni apariția unei boli carentiale- scorbutul. Boala se manifestă prin gingivită cu edeme și hemoragii, hematoame cutanate, musculare, subperiostale și articulare, osteoporoză, anemie. Concentrația vitaminei în plasmă scade progresiv. Se consideră că tulburarea metabolică esențială în scorbut constă în diminuarea și modificarea sintezei colagenului. Anemia este atribuită scăderii absorbției fierului sau tulburării metabolismului folaiilor.

Vitaminele liposolubile

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

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

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

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

Vitamina D și compuşii înrudiți

Denumirea de vitamina D cuprinde câțiva derivați steroidieni cu funcții importante în metabolismul calciului: ergocalciferolul, colecalciferol, calcifediol, calcitriol și alfacalcidol. Majoritatea cantității vitaminei D se formează în pielea expusă la soare. În mod obișnuit organismul folosește predominant vitamina endogenă. În perioada de creștere, în timpul sarcinii și alăptării este necesar și un aport exogen. Calciferolii se absorb în intestin cu condiția prezenței bilei. Absorbția vitaminei D este scăzută la bolnavii hepatici, în caz de obstrucție biliară și la bolnavii cu steatoree. Depozitarea se face în țesutul adipos și în ficat pentru un timp îndelungat.

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

Vitamina E

Vitamina E face parte din grupul tocoferolilor. Tocoferolii se găsesc în cantități mari în uleiurile vegetale, unt, ouă și ficat. Funcțiile biochimice ale tocoferolilor sunt determinate de proprietățile lor antioxidante. Acțiunea antioxidantă se traduce prin protejarea componentilor celulari de acțiunea radicalilor de oxigen. La om nu au fost depistate stări de

deficit de vitamina E, iar la animale deficitul vitaminic provocat experimental se manifestă prin tulburarea procesului de reproducere, distrofie musculară, leziuni ale miocardului, leziuni hepatice, renale și anemie.

Vitaminele K sunt compuși naturali sau analogi de sinteză indispensabile pentru sinteza în ficat a unor factori ai coagulării. Vitaminele K naturale se găsesc în plante sau sunt sintetizate de unele bacterii gram-pozitive. Absorbția vitaminelor K este dependentă de prezența sărurilor acizilor biliari. Vitaminele se concentrează în ficat unde formează un depozit suficient doar pentru câteva săptămâni. La nivelul ficatului vitaminele K sunt metabolizate în glicoproteine- factori de coagulare: protrombina, proconvertina, factorul Christmas, factorul Stuart-Prover.

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

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

11. Dismetabolismele glucidice

Hipoglicemia este micșorarea concentrației de glucoză în sânge mai jos de 0,08 % (4,4, mMol/L). Glucoza sângelui este esențială pentru organele, care utilizează pentru energogeneză doar glucoza – creier, medula suprarenalelor, stratul medular al rinichilor, eritrocite.

Normoglicemia – concentrația normală de glucoză în sânge, este menținută în limite foarte înguste – 5,5–6,6 mmol/l (80–120 mg/dL; 0,08–0,12 %).

Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului insuficient sau al catabolismului intensiv de glucide. Cauzele hipoglicemiei prin aportul insuficient sunt inaniția totală sau glucidică, epuizarea rezervelor endogene de glicogen în afecțiuni hepatice, renale, sepsis, hipoadrenalism, panhipopituitarism, prevalarea glicogenogenezei asupra glicogenolizei la administrarea insulinei exogene. O cauză importantă a hipoglicemiei este hipersecreția insulinei de celulele beta pancreatice (de ex., în tumorile aparatului insular – insulinoma), ceea ce provoacă înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, împiedicând mobilizarea acestuia chiar și în condiții de hipoglicemie. Cauză frecventă a metabolizării excesive a glucozei

este hiperfuncția organelor, în special efortul muscular (mușchii scheletului au masa totală de 1/2 din masa corporală).

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

Hiperglicemia este creșterea concentrației de glucoză în sânge mai sus de 6,6 mmol/l sau 0,12%.

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

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

12. Dismetabolismele lipidice

Normolipidemia reprezintă menținerea constantă a conținutului total de lipide și a spectrului de substanțe lipidice în sânge. Conținutul total de substanțe lipidice în sânge constituie $0,5 \pm 0,2\%$. Din punct de vedere biochimic substanțele lipidice din sânge sunt reprezentate prin trigliceride, acizi grași neesterificați, acizi grași cu lanțul scurt, fosfolipide, colesterol. Toate substanțele lipidice din sânge sunt compuși asociați cu proteinele – lipoproteine.

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

Chilomicronii reprezintă forma de transport al lipidelor exogene de la tractul digestiv spre alte organe și constau din trigliceridele absorbite direct din intestin și cele resintetizate în epiteliocitele intestinale (88%), fosfolipide (8%), colesterol (4%) și proteine (1%).

Lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine) constau din trigliceride (50%), colesterol (25%), fosfolipide (25%). Lipoproteinele cu densitate foarte mică prezintă forma de transport al trigliceridelor endogene sintetizate în ficat spre alte organe consumatoare – țesutul adipos, mușchi ș.a.

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

Lipoproteinele de densitate mare (alfa- lipoproteinele) au în compoziția lor predominant fosfolipidele (50%), colesterolul (35%) și trigliceridele (15%). Lipoproteinele de densitate mare se sintetizează în ficat în formă de predecesori, iar în sânge se îmbogățesc cu colesterol și se transformă reversibil în lipoproteine de densitate mare.

Lipoproteinele de densitate foarte mare reprezintă forma de transport al acizilor grași neesterificați formați în țesutul adipos în urma lipolizei spre organele consumatoare.

Hiperlipidemia reprezintă sporirea conținutului de substanțe lipidice în sânge.

Formele de hiperlipidemii:

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

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

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

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

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

13. Dismetabolismele proteice

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Dishomeostaziile hidrice

Toate perturbările metabolismului hidric sunt încadrate în termenul “dishidrie”. Majorarea volumului sumar de apă în organism se definește ca hiperhidratare, iar micșorarea – hipo sau deshidratare. În funcție de concentrația electroliților în lichidele organismului (și respectiv osmolaritatea acestora) atât hiperhidratarea, cât și deshidratarea au următoarele variante patogenetice:

1) cu păstrarea osmolarității normale a lichidelor în organism (hiperhidratare și deshidratare izotonică sau izoosmolară);

2) cu micșorarea osmolarității lichidelor (hiperhidratare și deshidratare hipotonică sau hipoosmolară);

3) cu creșterea osmolarității lichidelor (hiperhidratare și deshidratare hipertonică sau hiperosmolară).

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

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

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

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

Deshidratarea

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

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

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

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

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

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

15. Dishomeostaziile acido-bazice (EAB)

La un om sănătos valoarea pH-ului în sânge constituie 7,35-7,45, astfel reacția sângelui este slab alcalină.

Tulburările EAB se divizează în acidoze și alcaloze.

Acidoza prezintă o dereglare tipică a EAB ce se caracterizează prin excesul absolut sau relativ de acizi în organism cu mărirea concentrației ionilor de H^+ (pH se micșorează). Acidaza se clasifică în acidoză gazoasă și negazoasă. Cauzele acidozei gazoase pot fi:

1) dereglarea respirației externe asociate cu hipoventilație, ce contribuie la acumularea excesivă în sânge a CO_2 (atelectazie, pneumonie, asfixie, paralizia centrului respirator etc.);

2) concentrația mărită de CO_2 în mediul înconjurător (încăperi închise, mine etc.);

3) ventilația artificială neadecvată a plămânilor;

4) maladii asociate cu dereglări de difuzie a gazelor în plămâni (edem pulmonar, pneumoscleroză, pneumoconioză etc.).

Cauzele acidozei negazoase pot fi:

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

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

3) inflamații, arsuri vaste, traumatisme etc.;

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

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

Alcaloza este o dereglare tipică a EAB ce se caracterizează prin creșterea cantității absolute sau relative a bazelor în organism cu micșorarea concentrației ionilor de H^+ (pH crește). Trebuie de menționat că în cazul acidozelor și alcalozelor nu are loc predominarea ca atare a cationilor asupra anionilor (sau invers), ci doar se modifică concentrația

ionilor de H^+ cu păstrarea statutului electroneutral al soluției (echilibrului cationilor și anionilor). Ca cauze al alcalozei pot fi:

1) eliminarea excesivă a CO_2 în dereglările respirației externe manifestate prin hiperventilație (nevroze, boala alpină etc.), hiperventilația în respirația artificială – *alcaloză gazoasă*;

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

3) consumul produselor alimentare și apei minerale alcaline, administrarea medicamentelor (bicarbonatul etc.) – *alcaloză exogenă*.

16. Dizoxiile generale

16.1. Hipoxia generală

Hipoxia este un proces patologic tipic integral, caracterizat prin micșorarea conținutului de oxigen în celule, ca rezultat al dezechilibrului dintre procesele de aprovizionare și utilizare a acestuia. Conținutul de O_2 în celule este rezultanta raportului a doi factori: a) aportul de O_2 spre celule într-o unitate de timp; b) consumul de oxigen, care depinde de intensitatea metabolismului aerob celular. Din aceasta urmează că hipoxia se poate instala atât în urma tulburării procesului de aprovizionare a celulelor cu O_2 (hipoxie absolută) cât și în urma creșterii vitezei de utilizare a oxigenului de către celule (hipoxia relativă).

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

Clasificarea hipoxiei. După etiologie și mecanismele de dezvoltare:

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

- a) normobarică;
- b) hipobarică.

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

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

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

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

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

- a) anemică;
- b) hemoglobinotoxică.

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

- a) interstițială;
- b) intracelulară.

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

7. Hipoxia mixtă.

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

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

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

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

Mecanismele compensatorii de lungă durată se includ în hipoxia

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

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

La baza tuturor leziunilor hipoxice celulare stă insuficiența de macroergi fosfați, fapt ce limitează capacitatea celulelor de a-și menține homeostazia celulară. Glicoliza compensează nesemnificativ energogeneza, acest lucru fiind important doar pentru celulele creierului și cordului. Mecanismul leziunilor celulare în condițiile deficitului de macroergi constă în tulburarea transportului selectiv al ionilor prin membrana celulară, proces energodependent. Ca rezultat intracelular se acumulează ionii de Na, iar extracelular ionii de potasiu, ceea ce conduce la scăderea potențialului membranar și la tulburarea excitabilității celulelor nervoase și musculare. Împreună cu ionii de Na în celule pătrunde un exces de apă, contribuind la tumefierea celulelor și citoliza osmotică. Intracelular se mai acumulează și ionii de Ca, care activează fosfolipaza A₂ a mitocondriilor, degradând complexe fosfolipidice membranare, tulburând și mai profund funcția pompelor ionice și funcțiile mitocondriilor. ATP-azele activate scindează compușii macroergici, agravând penuria energetică, iar activarea endonucleazelor demarează apoptoza.

Manifestările clinice ale hipoxiei. Simptomatologia hipoxiei acute e determinată de dereglările funcțiilor organelor vitale. Dereglarea activității sistemului nervos central se exprimă prin cefalee, euforie,

comportamentul devine neadecvat situației ș.a. Aceste simptome sunt determinate de tulburarea proceselor de inhibiție în scoarța cerebrală. Paralel diminuează controlul inhibitor al scoarței cerebrale asupra structurilor subcorticale. Apare greața, voma, tulburări de coordonare a mișcărilor, convulsii. Respirația devine periodică, scade activitatea cardiacă și tonusul vascular.

La scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial până la 40–20 mm Hg se instalează *coma cerebrală*, cu pierderea funcțiilor scoarței cerebrale, a structurilor subcorticale și centrilor bulbari. La o presiune parțială a oxigenului în sângele arterial mai joasă de 20 mm Hg survine moartea cerebrală și moartea organismului.

16.2. Hiperoxia

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

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

1. Factorii, care măresc aportul de oxigen spre celule:

a) creșterea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat asociată cu presiunea atmosferică normală, scăzută sau ridicată (respectiv hiperoxie normobarică, hipobarică și hiperbarică);

b) sporirea transportului oxigenului spre țesuturi în condiții de presiune parțială normală a oxigenului în aerul inspirat (hiperventilație pulmonară, intensificarea hemodinamicii sistemice sau regionale).

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

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

Incipient hiperoxia induce creșterea presiunii parțiale a oxigenului în sânge cu saturația oxigenică a țesuturilor, însă la acțiune de lungă durată induce o hipoxie mixtă cu toate consecințele specifice. Acest fapt impune o prudență deosebită din partea medicului și necesită măsuri terapeutice protective la aplicarea terapeutică a hiperoxibariei, deoarece pe lângă efectele favorabile apar și multiple efecte nocive condiționate de potențialul oxidativ înalt al oxigenului (formarea excesivă de specii reactive de oxigen, peroxidarea substanțelor endogene) cu leziuni celulare ireversibile și procese patologice în organe.

17. Stările terminale

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

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

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

Agonia este o etapă a muririi organismului caracterizată prin predominarea activității regiunilor bulbare ale creierului. Unul din semnele clinice de bază ale agoniei este respirația terminală (agonală) survenită după pauza terminală și caracterizată în primul rând prin mișcări respiratorii rare și profunde ca rezultat al contracțiilor convulsive ale diafragmului și a mușchilor scheletici inspiratori principali și auxiliari. Aparent respirația pare a fi intensificată, însă în realitate ea este neefectivă și slăbită. În această perioadă centrul respirator nu reacționează la impulsațiile aferente venite de la receptorii periferici. Pe fundalul “tăcerii bioelectrice” a scoarței și structurilor subcorticale poate apărea o intensificare a activității electrice a regiunii caudale a trunchiului cerebral, a formațiunii reticulare, ceea ce poate restabili temporar activitatea bioelectrică a scoarței, chiar cu revenirea cunoștinței, însă sub acțiunea

continuă a factorilor tanatogeni are loc încetarea proceselor de reglare bulbară. Agonia se termină cu un ultim inspir sau cu o ultimă bătaie a cordului și survine moartea clinică. În cazul opririi bruște a contracțiilor cardiace respirațiile agonale pot fi păstrate încă câteva minute pe fundalul lipsei circulației sanguine cerebrale.

Moartea clinică. Moartea clinică este o etapă încă reversibilă de murire a organismului, din care acesta mai poate fi reîntors la viață cu păstrarea integrității organismului și valorii sociale a persoanei. Această perioadă se constată o dată cu oprirea contracțiilor cardiace, respirației externe sau a ambelor funcții concomitent. Oricare ar fi cauza nemijlocită a morții clinice – stopul cardiac cu sistarea perfuziei pulmonare și a organelor circulației mari, dar cu păstrarea ventilației pulmonare, sistarea ventilației pulmonare cu păstrarea hemocirculației sau oprirea concomitentă a ambelor activități – în organism se instalează hipoxia, care și este factorul patogenetic principal al procesului de murire.

Principiile patogenetice de resuscitare

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

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

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

În stadiul al III-lea se efectuează terapia intensivă postreanimațională orientată spre restabilirea funcțiilor cerebrale: menținerea normotenziei, normovolemiei și perfuziei, a oxigenării adecvate a sângelui, normotermiei, echilibrului acido-bazic și onco-osmotic, continuă terapia

cu anestezice, relaxante, anticonvulsive, se efectuează alimentația parenterală.

18. Patologia sistemului sanguin

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

Sângele realizează următoarele funcții:

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

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

18.1. Modificările volumului sângelui circulant

Hipervolemia este creșterea volumului total al sângelui.

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

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

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

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

Hipovolemia este micșorarea volumului total sanguin.

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

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

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

18.2. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

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

18.2.1. Eritrocitozele

Eritrocitoza reprezintă creșterea numărului de eritrocite (*hematii*) într-o unitate volumetrică de sânge (1 μ L). La femei numărul normal de eritrocite este de $4\ 800\ 000 \pm 0,6/\mu\text{L}$, iar la bărbați $5\ 400\ 000 \pm 0,8/\mu\text{L}$. Cantitatea de hemoglobină la femei- 14 ± 2 g/dL, la bărbați- 16 ± 2 g/dL. Eritrocitozele se clasifică în primare și secundare.

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

Manifestările:

- ◆ hematocritul $> 47 \pm 5\%$ la bărbați, $> 42 \pm 5\%$ la femei;
- ◆ cefalee, vertijge, tulburări ale vederii- ca rezultat al creșterii vâscozității sângelui și a formării de microtrombi în vase;
- ◆ dureri abdominale- determinate de dezvoltarea ulcerului gastric ca rezultat al creșterii conținutului de histamină în sânge;
- ◆ splenomegalie ca rezultat al hiperemiei venoase și stazei;
- ◆ prurită ca rezultat al creșterii conținutului de histamină în sânge datorită bazofiliei;
- ◆ hipertensiune arterială ca rezultat al creșterii volumului de sânge.

Principiile de tratament

Tratamentul simptomatic- administrarea blocantelor receptorilor H_1 și H_2 histaminici; flebotomia cu exfuzie de sânge.

Tratamentul patogenetic- prin administrarea medicamentelor meilosupresive: antimetaboliților (hydroxiurea), interferonului alfa 2b și fosforului radioactiv (^{32}P).

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

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

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

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

Cauzele

- ◆ stări asociate cu deshidratarea organismului (diaree, vomă, combustii, hipertermie, poliurie);
- ◆ stările stresorii însoțite de hipercatecolaminemie cu eliberarea eritrocitelor din organele depozitate în patul sanguin.

18.2.2. Anemia

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

Clasificarea anemiilor

După patogenie:

I. Anemii prin tulburarea eritropoiezei (anemia hipo- și aplazică, anemia deficitară de vitamina B₁₂, acid folic, fier).

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

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

I. Anemii prin tulburarea eritropoiezei

Anemia hipo- și aplazică 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.

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

Etiologia și patogenia.

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

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

Manifestările hematologice în aceste anemii se caracterizează prin pancitopenie (micșorarea numărului tuturor elementelor figurate ale sângelui- eritrocitopenie, trombocitopenie, leucocitopenie), numărul de reticulocite este micșorat considerabil (norma 0,5 % - 1,5%). Ca rezultat al modificărilor hematologice se dezvoltă tabloul clinic caracteristic: hipoxie, scăderea coagulabilității sângelui, susceptibilitatea crescută la infecții.

Anemia prin carența vitaminei B₁₂

Vitamina B₁₂ nu poate fi sintetizată în organism. Acoperirea necesităților vitale depinde de aportul alimentar și mai ales de absorbția

intestinală a acesteia. Castle a stabilit că factorul extrinsec antipernicios din alimente se absoarbe prin intermediul altui factor intrinsec din suc gastric. Factorul alimentar extrinsec a fost apoi izolat din ficat, i sa stabilit formula chimică și denumit vitamină B₁₂ sau ciancobalamina.

Sursa de vitamina B₁₂ este exclusiv alimentară. În cantități suficiente se află în carne, mai ales în ficat. În produsele alimentare vegetale cantitățile de vitamina B₁₂ sunt foarte reduse. Ea este sintetizată și de către flora bacteriană din colon, dar această formă nu poate fi absorbită în intestinul gros.

Rezervele hepatice de vitamina B₁₂ la un adult sănătos sunt de 2000 micrograme, iar necesitățile zilnice nu depășesc 1-5 micrograme.

Absorbția vitaminei B₁₂ incepe prin extragerea din alimente sub acțiunea pepsinei gastrice. Odata eliberată din substanțele alimentare se unește labil cu „factorul intrinsec” din suc gastric. Acest factor este o glicoproteina cu masa moleculara peste 200.000, secretată exclusiv de celulele parietale gastrice. Vitamina B₁₂ posedă două forme metabolice active: metilcobalamina și 5- deoxiadenozilcobalamina. Metilcobalamina intervine în sinteza bazelor purinice și pirimidinice – constituenți necesari ai structurii ARN-ului și ADN-ului. 5- deoxiadenozilcobalamina reglează sinteza acizilor grași. Deficitul 5- deoxiadenozilcobalaminei tulbură sinteza mielinei fibrelor nervose.

Etiologia.

Deficitele vitaminei B₁₂ pot fi de aport:

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

și de utilizare:

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

Patogenia.

Deficitul de metilcobalamina conduce la tulburarea sintezei bazelor purinice și pirimidinice, constituenți necesari ai structurii ARN-ului și ADN-ului, în rezultat se produce o modificare a eritropoiezei cu apariția megaloblastozei. În aceste condiții se blochează diviziunea celulelor eritroblastice și în măduvă apar celule mari care nu se mai pot diviza- megaloblaști cu citoplasma abundentă. Dacă aceste celule ajung să-și piardă nucleul ele devin megalocite sau pot păstra resturi de nucleu (corpi Jolly, inele Cabot).

Manifestările hematologice constau în scăderea considerabilă a numărului de eritrocite, apar megaloblaști, megalocite. Indicele cromatic (gradul de saturație a eritrocitelor cu hemoglobină) crește până la 1,1-1,3 (N-0,85- 1,0). Cantitatea de hemoglobină este considerabil scăzută.

Manifestările clinice ale carenței vitaminei B₁₂ se traduc prin:

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

Anemia prin carența de acid folic

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 B¹² - în sinteza timidinfosfatului și uridinfosfatului precum și în sinteza complexelor purinice, acidului glutamic și a altor compusi organici vitali.

Spre deosebire de vitamina B₁₂, 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 proteinic analog factorului intrinsec.

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

Etiologia.

- ◆ regim alimentar cu conținut redus de folați;
- ◆ tulburarea absorbției intestinale;
- ◆ scăderea depozitării hepatice;
- ◆ gestații repetate cu interval redus, lactație;
- ◆ pierderi crescute pe cale renală sau intestinală;
- ◆ tulburarea utilizării folaților - anomalii congenitale ale metabolismului acidului folic, alcoolism, tratament cu antagoniști ai acidului folic (metotrexat, trimetoprim, triamteren).

Patogenia.

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

Manifestările hematologice ale anemiei prin deficitul acidului folic sunt identice cu cele determinate de carența vitaminei B₁₂.

Principiile de tratament

Administrarea de hidroxycobalamină la bolnavii cu carență de vitamina B₁₂ provoacă o ameliorare clinică rapidă. Transformarea normoblastică debutează la 8 ore după prima administrare și este completă peste 2 zile. În 2-3 zile crește numărul reticulocitelor. Numărul hematiilor se normalizează timp de 4- 8 săptămîni. Asocierea de acid folic la tratamentul cu vitamina B₁₂ este avantajoasă. Tratamentul anemiilor megaloblastice prin avitaminoza B₁₂ exclusiv cu acid folic, este inadmisibil, deoarece tulburările hematologice sunt corectate dar evoluția simptomelor neurologice provocate de deficitul Vit B₁₂ continuă.

Anemia feriprivă

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

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

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

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

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

Moleculele de feritină se deplasează spre polul vascular al celulei epiteliale, unde predau fierul unei proteine plasmatice transportoare, sintetizată în ficat numita *transferrină*.

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 apofertină și combinându-se cu ea devine feritină. Celulele reticulare transmit fierul eritroblaștilor. Astfel, fierul ajuns la eritroblaști, printr-un șir de reacții enzimatică este integrat în molecula de *hemoglobină*.

Etiologia și patogenia.

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

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

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

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

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

Principiile de tratament al anemiilor feriprive

Fierul alimentar este suficient pentru necesitățile zilnice- 1 mg la bărbați și 1- 4 mg la femei. Aportul alimentar este însă la limită în ultimile luni de sarcină și la sugari la care necesarul zilnic de fier este de circa 6 mg. Fierul administrat oral în cantități mari la adultul sănătos se absoarbe în cantități mici; în caz de deficit de fier la bolnavii cu anemie feriprivă,

fierul administrat ca medicament se absoarbe în proporție de 10- 40%. Preparatele de fier sunt indicate pentru tratamentul anemiilor feriprive care se dezvoltă de cele mai multe ori în cadrul hemoragiilor cronice, gestației și în afecțiunile tractului gastro-intestinal.

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

II. Anemii prin intensificarea hemolizei

Durata de viață a hematiilor este de circa 120 de zile. În condiții normale, procesul de eritrocitopoeză este perfect echilibrat cu procesul de eritrodierază. Anemiile hemolitice se instalează la scăderea duratei de viață a hematiilor sub 30 zile, cu distrugere crescută extravasculară și/sau intravasculară.

După etiologie și patogenie deosebim:

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

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

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

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

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

Anemiile hemolitice dobândite apărute ca rezultat al acțiunii unor medicamente au ca mecanism formarea unor complexe imune medicament + anticorp. Medicamentul stimulează formarea de anticorpi antime-

dicament; complexe imune sunt absorbite pe suprafața eritrocitelor și activează complementul producând hemoliza. Anticorpilor se produc atâta timp cât există antigenul în sânge. Mai frecvente sunt hemolizele după administrarea penicilinei, chinidinei, chininei, sulfamidelor, fenotiazinelor.

Principiile de tratament al anemiilor hemolitice

1) În scopul micșorării hemolizei este necesar de a limita acțiunea asupra organismului a factorilor nocivi care au provocat hemoliza (fizici, chimici, biologici) sau utilizarea tratamentului substitutiv cu factori, carența cărora a provocat hemoliza (glutacion, riboflavină).

2) Pentru prevenirea sechestrării și distrugerii eritrocitelor în splină poate fi efectuată splenectomia.

3) Limitarea hipoxiei și a consecințelor acesteia (transfuzii de sânge și masă eritrocitară, administrarea antihipoxanților și antioxidanților).

4) Corecția echilibrului acido-bazic.

5) Normalizarea funcțiilor organelor și sistemelor de organe derulate în cadrul hemolizei (sistemul cardiovascular, ficatul, rinichii).

III. Anemii prin pierderi de eritrocite

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

Cauzele care pot provoca hemoragia, sunt diverse:

a) lezarea vaselor sanguine ca rezultat al traumelor, intervențiilor chirurgicale etc;

b) mărirea permeabilității vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza C, boala actinică;

c) micșorarea coagulabilității sângelui etc.

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

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

Reacțiile compensatorii.

Compensarea cardiovasculară începe chiar în primele secunde după hemoragie prin includerea reacțiilor compensatorii cardiovasculare

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

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

Compensare hidrică. Micșorarea volumului sângelui circulant conduce la hidropenie, iar aceasta, la rândul său, determină excitarea volumreceptorilor, soldată cu hipersecreția de aldosteron și reținerea ionilor de Na. Hiperosmoza determină excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și stimularea secreției de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea restabilirii volemiei.

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

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

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

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

În primele 24 ore după hemoragia acută se instalează o *hipovo-*

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

La a 4–5 zi după sângerarea acută se constată eritrocitopenie, reducerea nivelului de Hb, hematocritului, indicelui de culoare (mai jos de 0,85) și eritrocite hipocrome (hipocromia), reflectând prevalarea procesului de 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*), metamielocite și leucocite nesegmentate, fapt ce denotă instalarea compensației medulare. Se presupune că numărul de hematii pierdute poate fi restabilit de măduva osoasă în timp de 30–35 zile.

Anemia posthemoragică cronică

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

Principiile și metodele de tratament al stărilor hemoragice

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

- oprirea hemoragiei prin metodă mecanică (cu ajutorul garoului), și prin aplicarea hemostaticelor locale (substanțe vasoconstrictoare-

adrenalina), substanțe biologice care se comportă ca factori ai coagulării (tromboplastina, trombina);

- restabilirea volumului de sânge circulant (transfuzii de sânge și substituenți sanguini);
- restabilirea echilibrului hidric, ionic și proteic;
- restabilirea echilibrului acido-bazic;
- tratamentul simptomatic direcționat spre înlăturarea consecințelor hemoragiei și a hipoxiei (restabilirea funcțiilor aparatului cardiovascular, respirator, ficatului, rinichilor).

18.3. Procesele patologice și schimbările reactive în sistemul leucocitar

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

- granulocite (polimorfonucleare) neutrofile;
- granulocite (polimorfonucleare) eozinofile;
- granulocite (polimorfonucleare) bazofile;
- monocite;
- limfocite.

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

18.3.1. Leucocitozele

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

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, îngerarea alimentelor etc.

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

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

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

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

Neutropenia – micșorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/ μ L sânge.

Neutropenia poate surveni ca rezultat al:

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

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

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

Leucocitoza eozinofilă reprezintă o creștere a numărului de eozinofile peste 700/ mm^3 .

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

Eozinopenia- micșorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic mai jos de valorile minime 80–100/ μ L (2-4%). Eozinopenia poate fi constată în stările de hipercorticism, stres, la eforturi fizice mari și după administrarea terapeutică a corticosteroizilor care au capacitatea de a inhiba maturizarea eozinofilelor în măduva osoasă.

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

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

Scăderea numărului de bazofile nu are nici o semnificație diagnostică.

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

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

Limfocitoza reprezintă creșterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3000/ μ L, fiind denumită și limfocitoză absolută.

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

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

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

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

Limfocitopenia reprezintă scăderea numărului absolut de limfocite mai puțin de 1500/ μ L.

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

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

Monocitoza reprezintă creșterea numărului absolut de monocite peste 800/ μ L.

Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare), în bolile mieloproliferative cronice (trombocitemia esențială, *polycitemia vera*, metaplazia mieloidă etc.).

Monocitoza se constată în infecțiile granulomatoase (tuberculoza și bruceloza), listerioza, febră tifoidă și paratifoidă, luesul, infestarea cu protozoare etc.

O monocitoză moderată se constată la pacienții cu lupus eritematos diseminat, precum și în unele boli ale tractului gastro-intestinal și ficatului (colita ulcerosă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroza etc.).

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

18.3.2. Leucozele

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

Etiologia

Rolul radiației ionizante. Radiațiile ionizante au efect leucogen recunoscut. Persoanele expuse timp îndelungat la doze mici de radiație (medici radiologi, persoanele expuse la accidente nucleare) se îmbolnăvesc de leucoze mai frecvent decât restul populației.

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

Rolul virusurilor. Factorii infecțioși virali au rol etiologic dovedit în producerea leucozelor la păsări și șoareci.

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

18.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar

Modificările reactive în sistemul trombocitar sunt reprezentate fie prin *trombocitoză*, fie prin *trombocitopenie* sau prin schimbarea particularităților funcționale ale plachetelor (*trombocitopatii*) și însoțite de multiple perturbări ale activității vitale ale organismului. În unele cazuri, toate aceste variante patologice tipice pot fi asociate.

Trombocitoza reprezintă o stare caracterizată prin creșterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (Norma 150 000-350 000/μL).

Trombocitozele pot fi divizate în reactive și sistemice.

Trombocitozele reactive pot fi atestate în perioada premenstruală, postoperatorie (de exemplu, după extirparea splinei), în sângerări etc.

Trombocitozele sistemice pot să apară ca urmare a leziunilor sistemice ale organelor hematopoitice. Mai frecvent pot fi constatate în osteomieloscleroze, eritremie, leucoza mieloidă cronică și mielofibroză.

Trombocitopenia reprezintă micșorarea numărului de trombocite.

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

a) reprimării trombocitopoiezei (acțiunea radiației ionizante, hipoplazie medulară);

b) distrugerii intense (lizei) a trombocitelor (acțiunea sulfamidelor, citostaticelor, chinidinei, antocorpilor antitrombocitari, virusilor);

c) consumului exagerat de plachete (trombogeneza exagerată, sindromul coagulării intravasculare diseminate);

d) depozitării abundente a plachetelor în splină (splenomegalie).

Trombocitopatia reprezintă o stare caracterizată prin dereglarea capacităților de adeziune, agregare și coagulare ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau defectele stabile structurale și biochimice ale plachetelor.

19. Patologia sistemului cardiovascular

Insuficiența circulatorie prezintă o stare caracterizată prin incapacitatea sistemului cardiovascular de a asigura nivelul necesar al irigației cu sânge a organelor și țesuturilor conform cerințelor metabolice, și nu asigură înlăturarea din țesuturi a dioxidului de carbon și altor metaboliți.

În funcție de factorul patogenetic se disting următoarele tipuri de insuficiență circulatorie:

- a) ca rezultat al insuficienței cardiace;
- b) ca rezultat al insuficienței vasculare;
- c) ca rezultat al diminuării returului de sânge venos spre inimă;
- d) mixtă (asocierea mai multor variante patogenetice).

19.1. Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă este o stare a cordului caracterizată prin incapacitatea acestuia de a pompa în patul vascular debitul sanguin necesar acoperirii cerințelor metabolice.

Etiologia generală a insuficienței cardiace.

a) factori cardiaci

- procese patologice în miocard și consecințele acestora (hipertrofie compensatorie, inflamație, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

- procese patologice în endocard și consecințele acestora (defecte congenitale, inflamație, sclerozare, stenoizarea orificiilor, deformarea și insuficiența valvelor);

- procese patologice în pericard și consecințele acestora (pericardita, sclerozarea, calcificarea);

- procese patologice în vasele coronariene (ateroscleroză, sclerozare, stenozare, tromboză, embolie);

- procese patologice în miocardul conductor și consecințele acestora (inflamație, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

b) factorii extracardiaci:

- procese patologice în sistemul nervos central (emoții negative frecvente, suprasolicitarea sistemului nervos);

- procese patologice în glandele endocrine (hipersecreția tiroidiană, suprarenaliană);

- procese patologice în sistemul sanguin (modificările volumului, compoziției și proprietăților reologice ale sângelui);

- procese patologice în aparatul respirator (inflamație, emfizem pulmonar, pneumoscleroză).

Variantele patogenetice ale insuficienței cardiace. În funcție de mecanismele de dezvoltare, insuficiența cardiacă poate fi grupată în:

1) dismetabolică (leziuni nemijlocite ale miocardului);

2) hiperdinamică (suprasolicitarea cordului prin volum sau rezistență);

3) mixtă.

Leziunile nemijlocite ale miocardului cu dereglarea funcției de contractilitate pot fi provocate de factori:

a) fizici și mecanici (trauma miocardului, acțiunea curentului electric etc.);

b) chimici, inclusiv biochimici (concentrații crescute de substanțe biologice active: adrenalină, tiroxină; doze exagerate de substanțe medicamentoase și nemedicamentoase; substanțe, ce provoacă decuplarea oxidării și fosforilării, inhibitorii enzimelor sau inhibitorii transportului transmembranar al ionilor de Ca^{2+} la nivelul cardiomiocitelor; simpaticomimeticele, blocantele transportului electronilor în lanțul respirator al enzimelor 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.

Suprasolicitarea funcțională a cordului apare prin creșterea rezistenței, pe care trebuie să o învingă pompa (postsarcinii) sau creșterea volumului sângelui, pe care trebuie să-l pună în circulație (presarcinii). În ambele aceste cazuri, cel puțin în faza inițială contractilitatea miocardică este normală, dar sarcina la care este supus cordul depășește posibilitățile sale funcționale.

Suprasolicitarea funcțională a cordului prin rezistență se determină în vicii cardiace (stenoze ale orificiilor), cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, la creșterea rezistenței periferice totale, opuse la flux (în hipertensiuni sistemice și pulmonare primitive sau secundare). În toate aceste situații, cordul asigură circulația cu prețul dezvoltării unei presiuni mult mai crescute, care să permită depășirea obstacolului.

Suprasolicitarea funcțională a cordului prin volum de origine cardiacă se produce în insuficiențe valvulare, defecte septale. Cauzele

extracardiace de suprasolicitare cu volum cuprind toate situațiile cu hipervolemie sau întoarcere venoasă sporită (șunturi arteriovenoase, hipertiroidie, etc).

Mecanismele de compensare a deficitului funcțional cardiac

În leziunile cardiace se includ mecanismele de compensare orientate spre menținerea debitului cardiac și asigurarea optimă a țesuturilor cu oxigen.

Se disting trei grupe de mecanisme compensatorii.

1) Mecanisme compensatorii cardiace:

a) imediate

- hiperfuncția cordului

- tahicardia

b) tardive - hipertrofia miocardului

2) Mecanisme compensatorii extracardiace:

a) imediate

- redistribuția debitului cardiac și centralizarea circulației

- scaderea afinității hemoglobinei față de oxigen în capilarele circulației mari

- hiperventilația pulmonară

b) tardive

- intensificarea eritropoiezei

- retenția hidrosalină

Hipertrofia miocardului

La supraîncărcări repetate sau de lungă durată a inimii prin volum sau rezistență, în miocard se produc modificări structurale, în urma cărora masa musculară a inimii crește – survine *hipertrofia*. Hipertrofia miocardului se produce pe seama măririi volumului fibrelor concomitent cu creșterea numărului de unități funcționale în fiecare fibră, însă numărul total al cardiomiocitelor rămâne același.

În dinamica modificărilor funcționale metabolice și structurale ale miocardului, în cadrul hipertrofiei compensatorii a inimii, se evidențiază trei faze principale.

1. *Faza accidentală* se dezvoltă imediat, consecutiv creșterii sarcinii. În această perioadă are loc hiperfuncția inimii nehipertrofiată. Se intensifică energogeneza, crește sinteza de ARN și, respectiv, sinteza proteică.

2. *Faza hipertrofiei încheiate și a hiperfuncției relativ stabile*. În această fază, procesul de hipertrofie este finisat. Masa miocardului e mărită cu 100-120%.

Creșterea masei fibrelor musculare nu este însoțită de o creștere adecvată a rețelei capilare coronariene. Hipertrofia face ca masa miocardică tributară fiecărui capilar să crească, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o insuficiență coronariană relativă și, respectiv, *hipoxia relativă*.

3. *Faza de epuizare treptată și cardiosclerozei progresive* se caracterizează prin schimbări metabolice și structurale profunde (deficit energetic, dezechilibru ionic- influxul ionilor de Na și H, creșterea în citoplasmă a conținutului ionilor de Ca, edem celular).

Se tulbură aparatul reglator al cordului. Epuizarea progresivă a rezervelor compensatorii conduce la apariția insuficienței cardiace cronice și a insuficienței circulației sanguine.

Principiile patogenetice de tratament a insuficienței cardiace constau în:

- stimularea contracției miocardului prin administrarea medicamentelor inotrop- pozitive;
- micșorarea presarcinei prin administrarea diureticelor care elimină excesul de apă și Na;
- micșorarea postsarcinei prin administrarea vasodilatatoarelor;
- micșorarea deficitului energetic prin administrarea preparatelor antihipoxante și antioxidante.

Insuficiența coronariană este o formă tipică a patologiei cardiace, ce se caracterizează prin dezechilibrul dintre necesitățile în oxigen și substrate metabolice în miocard și aportul lor cu fluxul coronar, precum și prin eliminarea inadecvată din miocard a metaboliților, ionilor, substanțelor biologice active.

Etiologia și patogenia insuficienței coronariene. Factorii cauzali ale insuficienței coronariene pot fi grupați în două categorii:

1) factori, ce determină dezvoltarea insuficienței coronariene absolute (adică aportul insuficient al sângelui spre miocard)- spasmul coronarian, ateroscleroza coronarelor, tromboza, embolia. Acești factori provoacă îngustarea sau obturarea completă a lumenului arterelor coronare, și implicit, o reducere considerabilă a afluxului sângelui arterial spre miocard.

2) factori, ce determină dezvoltarea *insuficienței coronariene relative*. Acești factori provoacă creșterea considerabilă a cerințelor și a utilizării în miocard a oxigenului și substratelor metabolice (efort fizic, hipercatecolaminemie, hipertireoză) care depășesc aportul acestor ingre-

diente prin coronare. O astfel de insuficiență coronariană poate să se dezvolte atât în cazurile arterelor coronare modificate, cât și nemodificate. Insuficiența coronariană de acest fel poate să se dezvolte pe fundalul unui aflux coronarian normal sau chiar crescut.

Medicația antianginoasă

Medicația antianginoasă poate combate dezechilibrul aport- consum de oxigen prin dilatarea coronarelor cu aprovizionarea crescută de oxigen a zonei ischemice. O altă intervenție farmacologică constă în scăderea presarcinii sau a postsarcinii. Medicamentele antianginoase sunt divizate în trei grupe majore: nitrații organici, blocante beta-adrenergice și blocante ale canalelor de calciu. Nitrații organici acționează prin vasodilatație la nivelul coronarelor și vaselor circulației sistemice, micșorând postsarcina. Blocantele beta- adrenergice scad frecvența cardiacă, respectiv micșorând consumul de oxigen al miocardului. Blocantele canalelor de calciu acționează prin vasodilatare coronariană și sistemică.

19.2. 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.

În mod normal, impulsul generat de nodulul sinusal se transmite atriilor și ventriculilor, producând excitația și contractia 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 *pacemaker* sunt numite, respectiv, *nomotopic* și *ectopic*. Răspândirea normală a impulsului din nodulul sinusal și excitația atriilor și ventriculilor înregistrează pe electrocardiogramă (ECG) unde P, QRS și T obișnuite.

Aritmii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal

Tahicardia sinusală se caracterizează prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace mai mult de 80 bătăi/minut.

Cauzele.

1) activația influențelor simpatice asupra inimii (în efort fizic, stres

emoțional, hipotensiunea arterială acută, creșterea presiunii în atriu drept, hipertermie, febră etc.);

2) diminuarea influențelor sistemului nervos parasimpatic asupra inimii;

3) afectarea nodulului sinusal în procese inflamatorii, ischemie, necroză (la acțiunea directă a diferitor factori infecțioși, toxici asupra nodulului sinusal).

Bradycardia sinusală.

Se manifestă prin scăderea frecvenței contracțiilor cardiace mai jos de 60 bătăi/minut (dar nu mai puțin de 30 bătăi /min), cu intervale egale. Funcția de pacemaker o exercită nodulul sinusal. În bradicardie are loc alungirea diastolei, în timp ce durata sistolei suferă modificări neînsemnate.

Cauzele.

1) activarea influențelor vagale asupra inimii la excitarea nucleelor sau a terminațiilor nervoase ale nervului vag, ca urmare a creșterii presiunii intracraniene în meningite, encefalite, hemoragii intracraniene, tumori și comotii cerebrale.

2) diminuarea influențelor simpaticice asupra inimii (afecțiunile hipotalamusului, ale căilor eferente, ganglionilor și terminațiilor nervoase ale sistemului nervos simpatic) sau scăderea proprietăților adrenoreactive ale inimii;

3) acțiunea nemijlocită a factorilor nocivi asupra celulelor nodulului sinusal (trauma mecanică, hemoragii, necroză, factori toxici, substanțe medicamentoase – chinina, digitalicele, colinomimeticele, opiaceele, diferiți metaboliți – bilirubina liberă, acizii biliari).

Aritmia sinusală se caracterizează prin generarea neuniformă a impulsurilor în nodulul sinusal și intervale inegale dintre contracțiile succesive ale inimii.

Aritmia sinusală respiratorie apare ca urmare a schimbărilor tonusului vagal în diferite faze ale respirației – în inspire, 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*.

Extrasistola prezintă o contracție prematură a cordului sau a unor părți ale lui, suscitată de un impuls venit din focarul ectopic.

Cauzele apariției focarelor ectopice pot fi: procesele inflamatorii

în miocard (miocardite), ischemia miocardului, dishomeostaziile electrolitice (hiperkaliemia), acidoza, intoxicațiile (nicotinică, alcoolice), tulburările endocrine (hipertiroidismul). Un efect aritmogen au și unele medicamente (digitalicele, cafeina, tiroxina) la supradozarea lor.

Fibrilația atrială - prezintă o dereglare de ritm, în care excitația și contracția atriilor ca un tot întreg este înlocuită cu contracții frecvente neregulate și neordonate ale diferitelor fascicule musculare ale atriilor sub influența impulsurilor ectopice cu frecvența de 350-700/min.

Fibrilația ventriculară - reprezintă contracții fibrilatorii haotice, rapide, neregulate cu frecvență 150-500 pe minut.

Aritmiile datorate dereglărilor de conductibilitate

Proprietatea de a propaga impulsul o posedă toate celulele miocardului, însă în cea mai mare măsură această proprietate o posedă celulele sistemului de conducere a inimii.

Etiologie. Modificările funcționale sau organice în sistemul conductor cu dereglări de conductibilitate se pot produce în rezultatul acțiunii factorilor următori:

1) activării influențelor parasimpatice asupra inimii și (sau) modificării proprietăților colinoreactive ale cordului (efectul dromotrop negativ al acetilcolinei);

2) leziunilor nemijlocite ale celulelor sistemului conductor al inimii (necroză, hemoragii, traumă chirurgicală, tumori, cicatrice, extinderea excesivă a mușchiului cardiac, intoxicații cu alcool, nicotină, digitalice, chinidină, beta-adrenoblocatori, toxine bacteriene, infecții virale, hiperkaliemie).

Principiile terapiei aritmiilor cardiace

Antiaritmicele sunt medicamente utile în tratamentul aritmiilor cardiace, înlăturând dereglările automatismului și/sau conducerii impulsurilor cardiace. Antiaritmicele se clasifică:

- blocante ale canalelor de sodiu- substanțe care stabilizează membrana, limitând răspunsul la excitație, micșorează viteza depolarizării, scăzând automatismul și conducerea intracardiacă.

- blocantele beta-adrenergice, care acționează antiaritmice prin scăderea automatismului și protejarea față de stimularea catecolaminică a miocardului.

- antiaritmicele care provoacă în mod caracteristic o prelungire a repolarizării.

- blocantele canalelor calciului- inhibă procesul de depolarizare dependent de ionii de calciu (la nivelul nodului sinusal și atrioventricular).

19.3. Procese patologice în vasele sanguine.

19.3.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

Hipertensiunea arterială prezintă creșterea persistentă a presiunii sistolice peste 140 și diastolice peste 90 mm Hg.

În funcție de origine, se distinge hipertensiunea primară (esențială) și hipertensiunea secundară (simptomatică). Ultima, în funcție de veriga patogenetică incipientă, se clasifică în hipertensiune endocrină, hemică, neurogenă, metabolică (hipoxică) și mixtă.

Hipertensiunea arterială esențială (HTAE)

În cazul în care se constată creșterea valorii tensiunii arteriale în lipsa unor cauze certe, se vorbește despre hipertensiunea arterială esențială (HTAE) sau primară.

Etiologia. Cauzele posibile ale hipertensiunii arteriale esențiale pot fi:

- suprasolicitările psihoemoționale cronice, emoțiile repetate cu colorit negativ;
- defectele genetice ale membranelor celulare și ale pompelor ionice membranare;
- defectele genetice ale structurilor sistemului nervos vegetativ, implicate în reglarea presiunii arteriale.

Dezvoltarea HTAE este facilitată de *factorii de risc*:

- 1) masa supraponderală (la circa 1/3 de obezi se constată hipertensiune arterială);
- 2) diabetul zaharat (30-40% cazuri de diabet zaharat la vârstnici se asociază cu hipertensiune arterială);
- 3) consumul excesiv de sare de bucătărie;
- 4) hipodinamia (sedentarismul);
- 5) abuzul de alcool și de cafea.

Patogenia HTAE.

În mecanismele de inițiere, menținere și progresiune HTAE sunt implicați mai mulți factori patogenetici: hemodinamici, neurogeni, genetici, endocrini și umorali, reactivitatea vasculară.

Factorii hemodinamici. Factorii determinanți ai TA sunt: debitul cardiac, volumul sângelui circulant și rezistența vasculară totală (RVT). Deci, hipertensiunea arterială (HTA) apare în cazul în care crește simultan debitul cardiac (prin creșterea volumului sistolic și frecvenței cardiace), volumul sângelui circulant și rezistența vasculară totală sau fiecare parametru în parte.

Din factorii enumerați o deosebită importanță în creșterea TA se atribuie rezistenței vasculare totale. Creșterea rezistenței vasculare totale în HTA este determinată de mai mulți factori: stimularea simpato-adrenală, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, creșterea sensibilității vaselor la acțiunea vasoconstrictorilor, modificările structurale ale arteriolelor.

Astfel debitul cardiac crescut pe de o parte și RTV crescută pe de altă parte determină tensiune arterială crescută stabilă.

Factorii neurogeni. Sistemul nervos central (SNC) și în special porțiunea vegetativă a lui sunt antrenați nemijlocit în reglarea TA. Stresul emoțional de lungă durată conduce la hiperactivitatea centrilor nervoși simpatici superiori (localizați în hipotalamus), ceea ce prin stimularea alfa-1 adrenoreceptorilor fibrei musculare a vaselor produce constricția arteriolelor și creșterea rezistenței vasculare totale. Concomitent prin stimularea beta-1 receptorilor cardiaci are loc creșterea frecvenței și forței de contracție a cordului și implicit a debitului cardiac. Constricția vaselor de capacitanță conduce la creșterea întoarcerii venoase, deci, și a debitului cardiac.

Sistemul renină-angiotensină – aldosteron are o deosebită importanță în reglarea tensiunii arteriale și a echilibrului electrolic, în special al Na^+ și K^+

Stimularea beta-receptorilor adrenergici renali antrenează hipersecreția de renină în aparatul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogena I în angiotensină II (Ag-II). Angiotensina II posedă două efecte biologice principale: acțiune vasoconstrictoare, urmată de creșterea rezistenței vasculare totale și stimularea secreției de aldosteron. Aldosteronul favorizează reabsorbția renală a Na^+ și apei, ceea ce conduce la creșterea volemiei precum și la creșterea sensibilității vaselor la acțiunea agenților vasoconstrictori, accentuând astfel HTA.

Pe lângă aceste două efecte principale Ag II mai are și alte acțiuni: stimulează receptorii simpatici centrali și majorează secreția de catecolamine, stimulează hipertrofia miocitelor (inclusiv celor vasculare), crește secreția de vasopresină, contracarează acțiunea factorului natriuretice 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.

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, prostaciclina, prostaglandinelor vasodilatatoare etc).

Un rol important în patogenia HTA are *hiperreactivitatea vasculară* – reacție vasoconstrictorie exagerată la acțiunea stimulilor normali neurogeni sau umorali în HTA se produc modificări esențiale la nivelul arterelor și arteriolelor.

Consecințele. În HTA crește rezistența opusă ejecției sanguine, ceea ce determină suprasolicitarea prin rezistență a ventriculului stâng. HTA favorizează aterogeneza atât la nivelul vaselor mari elastice, cât și la nivelul vaselor coronare, cerebrale și renale. Ca urmare a creșterii TA în vasele cerebrale poate surveni ruperea vaselor și hemoragie intracerebrală. Valori presionale crescute pot determina apariția edemului cerebral difuz și dezvoltarea encefalopatiei hipertensive.

Hipertensiunile arteriale simptomatice sunt consecințele leziunilor primare ale unor organe sau sisteme fiziologice, implicate în menținerea nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Hipertensiunea arterială nefrogenă.

Se disting două forme de HTA nefrogene:

1. Hipertensiunea renovasculară (în ischemia renală)
2. Hipertensiunea renoprivă.

HTA renovasculară

Cauza acestei HTA este hipoperfuzia renală de orice genă: compresia arterelor renale (tumoare), sau a ramurilor arterelor renale în glomerulonefrite, îngustarea sau obturarea vaselor renale de factori endovasculari.

Patogenia. Sub acțiunea a mai multor factori (diminuarea volumului fluxului sanguin renal, recepționată de volumoreceptorii celulelor aparatului juxtaglomerular, scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă a glomerulului renal sub 100 mmHg, scăderea vitezei de circulație a lichidului la nivelul zonei *macula densa*, diminuarea distinderii celulelor granulare - baroreceptorilor intrarenali, activarea simpatică) crește simțitor producerea reninei în celulele aparatului juxtaglomerular.

Renina transformă angiotensinogenul în angiotensina I (Ag I). Sub

influența enzimei de conversie Ag I este convertită în angiotensina II (Ag II). Procesul de conversie a Ag I în Ag II are loc predominant în plămâni (circa 50% de Ag II), în plasma sanguină și interstițiul renal (circa 10-20% de Ag II).

Angiotensina II este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare cunoscută în prezent. Efectul vasoconstrictor (hipertensiv) al Ag II se realizează prin mai multe mecanisme: constricția musculaturii netede la nivelul arteriolelor în teritoriul precapilar, activarea eliberărilor de catecolamine din terminațiunile simpatice, creșterea sensibilității vaselor sanguine la catecolamine și alte substanțe cu efect vasopresor.

La metabolizarea Ag II se formează angiotensina III (AG III) cu efect cronotrop pronunțat ceea ce conduce la creșterea frecvenței cardiace, a debitului cardiac și nivelului TA.

Pe lângă efectele enumerate Ag II stimulează sinteza și secreția aldosteronului, care potențează reabsorbția din urină primară a Na⁺ și apei. Concentrația crescută de aldosteron sensibilizează vasele la acțiunea agenților vasoconstrictori.

Astfel aldosteronul prezintă veriga efectoare finală al cascadei sistemului funcțional integru *renină-angiotensină-aldosteron*.

Hipertensiunea arterială renoprivă

Rinichii secretă o serie de substanțe cu proprietăți vasodilatatoare, componente ale sistemului hipotensiv (depresor) al organismului, insuficiența cărora conduc la instalarea hipertensiunii arteriale.

Cauza HTA renoprive este reducerea parenchimului renal și secreției substanțelor cu efect hipotensiv. Reducerea parenchimului renal poate fi o consecință a extirpării unei porțiuni de rinichi, resectomiei unilaterale, necrozei rinichilor, nefrosclerozei difuze, hidronefrozei, polichistozei renale etc.

Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA renoprive constă în reducerea sintezei factorilor antihipertensivi – prostaglandinelor și kininogenelor.

Diminuarea efectului hipotensiv concomitent cu activarea sistemului vasopresor renal (Renină-Ag II-Aldosteron), determină prevalența sistemelor hipertensive și dezvoltarea HTA nefrogene persistente.

Hipertensiunile arteriale endocrine

Hipertensiunile arteriale endocrine (endocrinogene, hormonal dependente) în principiu se dezvoltă prin participarea a două mecanisme.

Primul mecanism se realizează prin creșterea sintezei, încreției și

(sau) a acțiunii hormonilor cu efect hipertensiv. Al doilea mecanism prin creșterea sensibilității vaselor și cordului la acțiunea acestor hormoni. Primul mecanism conduce la formarea HTA, iar al doilea - la "conservarea", stabilizarea nivelului crescut al TA în hipertensiuni arteriale de altă origine, inclusiv, HTAE. În HTA cu evoluție cronică ambele mecanisme se realizează de regulă în ansamblu.

HTA în endocrinopatiile suprarenaliene

Suprarenalele prezintă organul endocrin principal, care asigură reglarea nivelului tensiunii arteriale sistemice. Toți hormonii glandelor suprarenale într-o măsură mai mare sau mai mică participă la reglarea TA, iar în patologii sunt implicați în inițierea și stabilizarea HTA.

Variantele principale ale HTA suprarenaliene sunt cele "corticosteroide" și cele "catecolaminice".

Grupul de HTA corticosteroide include hipertensiunile provocate de hiperproducerea hormonilor mineralocorticosteroizi și cele provocate de hiperproducerea hormonilor glucocorticosteroizi.

HTA mineralocorticoidiene sunt determinate în special de hiperproducerea aldosteronului.

Etiologie și patogenie. Hiperaldosteronismul primar în majoritatea cazurilor se datorează unei tumori hormonale 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). Creșterea TA în hiperaldosteronism are loc predominant prin efectul renal al aldosteronului, care constă în final în hipervolemie, creșterea debitului cardiac și HTA.

HTA prin exces de glucocorticoizi

Etiologie și patogenie. Cauza hipersecreției corticosteroizilor în majoritatea cazurilor prezintă hiperplazia sau tumoarea hormonal activă a corticosuprarenalelor (în zona fasciculată) - corticosterom. Mecanismul de dezvoltare a HTA în hipersecreției corticosteroizilor poate fi pus în legătură cu două efecte biologice ale glucocorticoizilor:

1) glucocorticoizii activează sistemul nervos simpatic și cresc reactivitatea vasculară la acțiunea agenților vasopresori. În plus, cortizolul stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, având ca consecință hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

2) glucocorticoizii posedă și efecte de mineralocorticoizi, ceea ce determină retenția hidrosalină, creșterea volemiei și a debitului cardiac, contribuind astfel la creșterea TA.

HTA catecolaminice se dezvoltă în rezultatul creșterii persistente de catecolamine în sânge (adrenalina, noradrenalina).

Etiologie și patogenie. Cauzele creșterii excesive a catecolaminelor în sânge de regulă sunt tumorile situate în medulosuprarenală (feocromocitom). Noradrenalina stimulează în special alfa-adrenoreceptorii și mai puțin beta-adrenoreceptorii și conduce la creșterea TA prin vasoconstricție arterioară și creșterea rezistenței periferice totale. Adrenalina stimulează atât alfa- cât și beta-adrenoreceptorii, din care cauză se produce atât vasoconstricție, cât și creșterea lucrului inimii (pe seama efectelor cronotrop și inotrop pozitiv) cu creșterea debitului cardiac. Aceasta și determină HTA.

Rezultă deci că, în cazul în care în organism crește în special nivelul adrenalinei, HTA este predominant sistolică asociată cu tahicardie. Dacă nivelul crescut al catecolaminelor este determinat în special de noradrenalină, HTA este sistolică-diastolică, dar cu tahicardie mai puțin pronunțată.

Catecolaminele, provocând constricția arteriolelor aferente glomerulare determină (induc) scăderea presiunii de perfuzie în ele, și, implicit, activarea sistemului Renină –Angiotensină II-Aldosteron. Includerea acestui mecanism potențează HTA, contribuind la dezvoltarea HTA persistente.

HTA în hipertiroidii

Etiologie și patogenie. Cauza dezvoltării stărilor hipertiroidiene și consecutiv a HTA este hiperplazia sau o tumoare a tiroidei, însoțită de hiperproducerea și eliberarea în sânge a excesului de hormoni tiroidieni. Baza dezvoltării HTA în hipertiroidii o constituie efectul cardi tonic al tiroxinei (T_4) și triiodtironinei (T_3), care se manifestă prin creșterea marcată a debitului cardiac. Creșterea debitului cardiac se realizează prin tahicardia pronunțată (datorită efectului cronotrop pozitiv al T_4 și T_3), care deseori ating 120-160 contracții pe minut, precum și prin majorarea volumului bătaie (datorită efectului inotrop pozitiv al hormonilor tiroidieni). În legătură cu aceasta HTA în hipertiroidii poartă un caracter hiperkinetic.

Hipertensiunea arterială secundară prin administrarea contraceptivelor sau a estrogenelor în perioada de menopauză se dezvoltă ca

rezultat al creșterii volumului de sânge circulant condiționat de activarea sistemului renină- angiotensină II- aldosteron.

Medicația antihipertensivă

O serie de medicamente sunt capabile să scadă presiunea arterială ca urmare a micșorării debitului cardiac și/sau a scăderii rezistenței periferice. Efectul antihipertensiv se poate obține prin:

- inhibarea funcției sistemului simpatic prin acțiune centrală, paralizia farmacologică a ganglionilor simpatici, inhibarea terminațiilor simpatice periferice, blocarea alfa- și beta adrenergică;
- vasodilatație directă;
- creșterea diurezei;
- blocarea sistemului renină- angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie).

19.3.2. Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială prezintă o scădere persistentă a tensiunii arteriale sub valorile 110/65 mm Hg. În hipotensiunea arterială vasogenă scăderea persistentă a tensiunii arteriale este determinată predominant de scăderea tonusului vaselor de tip rezistiv.

Hipotensiunea arterială fiziologică nu se asociază cu alte deviații de la normă și este apreciată ca o variantă individuală normală a tensiunii arteriale.

Hipotensiunea arterială patologică poate fi acută și cronică.

Hipotensiunea arterială patologică acută se constată în insuficiența vasculară acută, în hipovolemii severe, la reducerea brutală a debitului cardiac.

Insuficiența vasculară acută se caracterizează prin prăbușirea tensiunii arteriale și venoase centrale.

Colapsul, șocul și coma, prezintă urgențe medicale care amenință direct viața și impune măsuri terapeutice prompte.

Colapsul poate să se dezvolte prin următoarele mecanisme patogenetice: scăderea bruscă a rezistenței vasculare totale, reducerea volumului sângelui circulant și scăderea brutală a debitului cardiac. Astfel se deosebesc: colapsul vasogen, hemoragic, cardiogen, infecțios, toxic, actinic, hipertermic, pancreatic, ortostatic, endocrin etc.

Scăderea rezistenței vasculare totale este consecința insuficienței vasculare acute.

Scăderea absolută a volemiei poate fi determinată de pierderi de sânge în hemoragii, plasmoragii (în combustii), deshidratarea organismului

de orice origine (aport hidric insuficient, diaree, hiperhidroză, vomă incoercibilă, poliurie masivă)

Reducerea primară a debitului cardiac poate fi o consecință a insuficienței cardiace acute în infarct miocardic, tamponade, în unele aritmii, infecții și intoxicații grave.

Principiile farmacoterapiei a colapsului

Principiul de bază în tratamentul colapsului constă în înlăturarea cauzei. În cadrul colapsului hemoragic se oprește hemoragia, în colapsul toxic-administrarea antidoturilor și dezintoxicarea, în colapsul ortostatic – se redă bolnavului poziție orizontală. Un rol important în tratamentul colapsului revine normalizării circulației sistemice și microcirculației. Pentru suplinirea volumului sângelui circulant se practică transfuzii de sânge și administrarea substituenților sanguini. Deasemenea se administrează simpatomimetice (adrenalina) care accelerează frecvența cardiacă, cresc forța contractilă a miocardului, induc vasoconstricție cu diminuarea fluxului sanguin la nivelul pielii și teritoriului splanhnic, intensifică circulația cerebrală, pulmonară și coronariană prin redistribuirea circulației.

20. Patologia respirației externe

Sistemul respirator reprezintă totalitatea de structuri anatomice cu funcție integrală de asigurare a organismului cu oxigen și eliminarea din organism a dioxidului de carbon. Sistemul respirator include: aparatul nervos (receptorii nervoși, căile aferente, centrul respirator, căile eferente), mușchii respiratori (intercostali interni și externi, diafragma, mușchii auxiliari), cutia toracică (vertebre, coaste, stern), pleura, plămâni (căile aeroconductoare, parenchimul pulmonar), circulația sanguină pulmonară.

Funcția de bază a sistemului respirator este *respirația externă*, realizată prin câteva procese: ventilația pulmonară, schimbul de gaze alveolo-capilar, perfuzia plămânilor cu sânge și transportul gazelor spre / de la țesuturi. Utilizarea oxigenului în procesele celulare se numește *respirația internă* (respirația celulară).

Respirația externă poate fi alterată de diferite procese patologice tipice extrapulmonare și pulmonare.

Procesele patologice extrapulmonare includ procesele patologice integrale (dismetabolismele, dishomeostaziile hidrice, electrolitice, acido-bazice, dizoxiile, distermiile) și procesele patologice tipice localizate în sistemele organismului - sistemul nervos central (traumatisme, hipertensiune intracraniană, edem cerebral, ictus, tumoare, inflamație, congestie.

ischemie, anoxie, modificarea excitabilității centrului respirator), sistemul glandelor endocrine (hiper- și hipotireoidism, hiper- și hipocorticism, hiper- și hipoinsulinism), sistemul cardiovascular (insuficiența circulatorie în circulația mică și mare, hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară), rinichi (insuficiența renală), ficat (insuficiența hepatică), sistemul sanguin (hemoglobinopatii, anemii), aparatul musculo-scheletal (contractura și paralizia musculaturii respiratorii), pleura (hipertensiune intrapleurală, efuzie pleurală, aderențe, pneumo-, hidro- și hemotorax).

Procesele patologice pulmonare includ afecțiunile căilor respiratorii superioare (inflamație, tumoare, corpi străini, compresie, stenozare, obstruare, cicatrizare), căilor respiratorii inferioare (inflamație, spasm, edem, stenozare), parenchimului pulmonar (inflamație, congestie, edem, sclerozare, imbițiție, infarct, distres respirator, distrucție cu reducerea suprafeței totale de difuzie).

Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare

Manifestările specifice ale proceselor patologice extrapulmonare și pulmonare includ modificări ale respirației externe cu geneză *centrală* (în afecțiunile aparatului nervos), *reactivă* (răspuns la dishomeostaziile generale și procesele patologice extrapulmonare), *restrictivă* (în procesele patologice localizate în cutia toracică, mușchii respiratori, pleură, parenchimul pulmonar), *obstructivă* (în procesele patologice localizate în căile aeroconductoare), *perfuzională* și de *transport* al gazelor.

Hipoxemia - micșorarea presiunii oxigenului în sângele arterial mai jos de 50 mm Hg. Hipoxemia intensifică ventilația pulmonară, deși într-o măsură mai mică decât hipercapnia pură sau hipercapnia în combinație cu hipoxia. Hipoxemia gravă persistentă conduce la inhibiția centrului respirator și la stopul respirator – apnea.

Hipercapnia - presiunea de dioxid de carbon în sângele arterial (mai sus de 46 mm Hg). Hipercapnia este rezultatul intensificării producției de dioxid de carbon sau a reducerii eliminării din organism a acestuia. Hipercapnia este cel mai puternic excitant al centrului respirator, antrenând hiperventilația, în timp ce hipocapnia rezultă hipoventilația până chiar stoparea respirației – apnee.

Pneumotoraxul - prezența aerului în cavitatea pleurală pătruns prin defectul peretelui cutiei toracice sau prin bronhul lezat ce comunică cu cavitatea pleurală. Comunicarea spațiului pleural cu atmosfera anihilează gradientul de presiune dintre alveole și atmosferă și reduce sau face imposibil inspirul (în pneumotoraxul bilateral).

Pneumoscleroza - este procesul patologic tipic caracterizat prin creșterea abundentă de țesut conjunctiv în interstițiul pulmonar – septurile interalveolare și structurile adiacente, inclusiv și vasele sanguine.

Emfizemul pulmonar- este o dilatare excesivă permanentă a spațiilor aeriene pulmonare distal de bronhiolele terminale. În emfizemul pulmonar are loc distrucția carcasului fibrilar a pereților alveolari cu distinderea excesivă a acestora, distrucția și micșorarea numărului total de alveole, reducerea suprafeței totale de difuzie, distensia capilarelor circulației mici.

Atelectazia (gr., ateles și ektasis – desfacere incompletă) – diminuarea volumului, colabarea și sistarea ventilației a unei părți sau a întregului plămân. În funcție de etiologie, atelectazia se împarte în obstructivă și nonobstructivă.

Edemul pulmonar- acumularea excesivă a lichidului de origine vasogenă în interstițiul pulmonar sau în spațiile alveolare.

Astmul bronșic sau hiperreactivitatea căilor aeroconductoare reprezintă un proces inflamator cronic al căilor aeroconductoare cu rolul patogenetic predominant al celulelor – mastocite, eozinofile, T-limfocite, macrofagi, neutrofile și celule epiteliale. La persoanele susceptibile inflamația cauzează episoade recurente de dispnee, respirație jenată, tuse, în special, noaptea sau dimineața.

Patogenia astmului este complexă și include 3 componente: inflamația căilor aeroconductoare, obstrucția intermitentă și hipersensibilitatea bronhială.

Dispneea- este modificarea ritmului, amplitudinii și frecvenței respirației externe, concomitent cu sporirea efortului musculaturii respiratorii; dispneea este însoțită de senzația subiectivă a insuficienței de aer (lipsa satisfacției de la respirație). Dispneea poate fi permanentă, inclusiv în repaus sau doar la efort fizic.

În funcție de cauzele declanșatoare, dispneea poate fi centrală, pulmonară, extrapulmonară (cardiacă și extracardiacă).

Dispneea centrală este rezultatul modificării excitabilității centrului respirator și al interrelațiilor dintre centrul inspirator, expirator și pneumotactic. Factorii patogenetici ai dispneei pulmonare sunt mărirea rezistenței căilor aeroconductoare (obstrucția), micșorarea complianței pulmonare (restricția), hiperventilația spațiului mort, hiperventilația în caz de hipoxemie pulmonară. Patogenia dispneei cardiace rezidă în insuficiența debitului cardiac (absolută în repaus sau relativă în raport cu necesitățile

ischemie, anoxie, modificarea excitabilității centrului respirator), sistemul glandelor endocrine (hiper- și hipotireoidism, hiper- și hipocorticism, hiper- și hipoinsulinism), sistemul cardiovascular (insuficiența circulatorie în circulația mică și mare, hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară), rinichi (insuficiența renală), ficat (insuficiența hepatică), sistemul sanguin (hemoglobinopatii, anemii), aparatul musculo-scheletal (contractura și paralizia musculaturii respiratorii), pleura (hipertensiune intrapleurală, efuzie pleurală, aderențe, pneumo-, hidro- și hemotorax).

Procesele patologice pulmonare includ afecțiunile căilor respiratorii superioare (inflamație, tumoare, corpi străini, compresie, stenozare, obstruare, cicatrizare), căilor respiratorii inferioare (inflamație, spasm, edem, stenozare), parenchimului pulmonar (inflamație, congestie, edem, sclerizare, imbițiție, infarct, distress respirator, distrucție cu reducerea suprafeței totale de difuzie).

Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare

Manifestările specifice ale proceselor patologice extrapulmonare și pulmonare includ modificări ale respirației externe cu geneză *centrală* (în afecțiunile aparatului nervos), *reactivă* (răspuns la dishomeostaziile generale și procesele patologice extrapulmonare), *restrictivă* (în procesele patologice localizate în cutia toracică, mușchii respiratori, pleură, parenchimul pulmonar), *obstructivă* (în procesele patologice localizate în căile aeroconductoare), *perfuzională* și de *transport* al gazelor.

Hipoxemia - micșorarea presiunii oxigenului în sângele arterial mai jos de 50 mm Hg. Hipoxemia intensifică ventilația pulmonară, deși într-o măsură mai mică decât hipercapnia pură sau hipercapnia în combinație cu hipoxia. Hipoxemia gravă persistentă conduce la inhibiția centrului respirator și la stopul respirator – apnea.

Hipercapnia - presiunea de dioxid de carbon în sângele arterial (mai sus de 46 mm Hg). Hipercapnia este rezultatul intensificării producției de dioxid de carbon sau a reducerii eliminării din organism a acestuia. Hipercapnia este cel mai puternic excitant al centrului respirator, antrenând hiperventilația, în timp ce hipocapnia rezultă hipoventilația până chiar stoparea respirației – apnee.

Pneumotoraxul - prezența aerului în cavitatea pleurală pătruns prin defectul peretelui cutiei toracice sau prin bronhul lezat ce comunică cu cavitatea pleurală. Comunicarea spațiului pleural cu atmosfera anihilează gradientul de presiune dintre alveole și atmosferă și reduce sau face imposibil inspirul (în pneumotoraxul bilateral).

Pneumoscleroza - este procesul patologic tipic caracterizat prin creșterea abundentă de țesut conjunctiv în interstițiul pulmonar – septurile interalveolare și structurile adiacente, inclusiv și vasele sanguine.

Emfizemul pulmonar- este o dilatare excesivă permanentă a spațiilor aeriene pulmonare distal de bronhiolele terminale. În emfizemul pulmonar are loc distrucția carcasului fibrilar a peretilor alveolari cu destinderea excesivă a acestora, distrucția și micșorarea numărului total de alveole, reducerea suprafeței totale de difuzie, distensia capilarelor circulației mici.

Atelectazia (gr., ateles și ektasis – desfacere incompletă) – diminuarea volumului, colabarea și sistarea ventilației a unei părți sau a întregului plămân. În funcție de etiologie, atelectazia se împarte în obstructivă și nonobstructivă.

Edemul pulmonar- acumularea excesivă a lichidului de origine vasogenă în interstițiul pulmonar sau în spațiile alveolare.

Astmul bronșic sau hiperreactivitatea căilor aeroconductoare reprezintă un proces inflamator cronic al căilor aeroconductoare cu rolul patogenetic predominant al celulelor – mastocite, eozinofile, T-limfocite, macrofagi, neutrofile și celule epiteliale. La persoanele susceptibile inflamația cauzează episoade recurente de dispnee, respirație jenată, tuse, în special, noaptea sau dimineața.

Patogenia astmului este complexă și include 3 componente: inflamația căilor aeroconductoare, obstrucția intermitentă și hipersensibilitatea bronhială.

Dispneea- este modificarea ritmului, amplitudinii și frecvenței respirației externe, concomitent cu sporirea efortului musculaturii respiratorii; dispneea este însoțită de senzația subiectivă a insuficienței de aer (lipsa satisfacției de la respirație). Dispneea poate fi permanentă, inclusiv în repaus sau doar la efort fizic.

În funcție de cauzele declanșatoare, dispneea poate fi centrală, pulmonară, extrapulmonară (cardiacă și extracardiacă).

Dispneea centrală este rezultatul modificării excitabilității centrului respirator și al interrelațiilor dintre centrul inspirator, expirator și pneumotactic. Factorii patogenetici ai dispneei pulmonare sunt mărirea rezistenței căilor aeroconductoare (obstrucția), micșorarea complianței pulmonare (restricția), hiperventilația spațiului mort, hiperventilația în caz de hipoxemie pulmonară. Patogenia dispneei cardiace rezidă în insuficiența debitului cardiac (absolută în repaus sau relativă în raport cu necesitățile

metabolice crescute), hipoxemie severă în caz de șunt dreapta-stanga etc. Factorii patogenetici ai dispneei extracardiace sunt hipoxiile de orice origine (în afară de cea cardiacă), anemiile și acidoza metabolică.

Pentru toate formele de dispnee sunt caracteristice devierile compoziției gazoase a sângelui (hipoxemie, hipercapnie, acidoză).

Caracteristicile esențiale ale dispneei sunt specifice pentru fiecare formă concretă. Astfel, specifice pentru dispneea pulmonară sunt modificările rezistenței aerodinamice, ale complianței plămânilor, modificarea capacității totale și volumelor plămânilor. Dispnea extracardiacă (în anemii de diferită etiologie) se caracterizează prin micșorarea concentrației de hemoglobină, a presiunii oxigenului în sângele arterial, mărirea conținutului de hemoglobină redusă, micșorarea pH, micșorarea bicarbonatului standard. Dispneea cardiacă este asociată de micșorarea debitului cardiac și a diferenței arterio-venoase de oxigen și dioxid de carbon.

Dispneile evoluează în formă de respirație frecventă și profundă, frecventă și superficială, profundă și rară.

Respirația profundă și accelerată (hiperpneea) este rezultatul sporirii excitabilității centrului respirator în hipoxemie, hipercapnie, acidoză nerespiratorie. Apare la efort fizic, hipoxie de orice origine, stres psihemoțional. Hiperpneea are un caracter adaptativ sau compensator, determinat de hiperventilația alveolară, creșterea volumului respirator și a minut-volumului respirației, de ameliorarea hemodinamicii în circulația mică. Hiperpneea poate conduce și la modificări dishomeostatice (hipocapnie, alcaloză respiratorie).

Respirația frecventă superficială (polipneea) are la bază inhibiția prematură prin feed-back a inspirului. Apare în atelectazie pulmonară, hipertensiune intrapleurală, reducția capacității vitale a plămânilor, prezența în alveole a lichidelor, pneumonie. În polipnee se instalează hipoventilația alveolară – scade volumul respirator, concomitent cu creșterea relativă a volumului spațiului mort anatomic, se micșorează minut-volumul respirației ceea ce conduce la hipoxemie. Odată cu aceasta, diminuează presiunea negativă intrapleurală, ceea ce nu favorizează returul venos spre cord. În plus, dezavantajul respirației accelerate și superficiale este majorarea efortului respirator concomitent cu scăderea randamentului, consumul ineficient de energie și, în final, aprofundarea hipoxiei.

Respirația rară și profundă (bradipneea) este rezultanta creșterii excitabilității centrului respirator în combinație cu inhibiția tardivă prin

feed-back a inspirului. Poate apărea la mărirea rezistenței căilor aeroconductive (stenoza), în hipoxia gravă și durabilă. Respirația rară și profundă are un caracter compensator (creșterea volumului respirator menține minut – volumul respirației). Avantajul respirației profunde și rare este randamentul sporit al efortului respirator. Odată cu micșorarea amplitudinii bradipneea, conduce la micșorarea ventilației pulmonare și insuficiență respiratorie.

În dispnee se stabilește un raport modificat dintre fazele ciclului respirator cu predominarea inspirului (*dispnee inspiratorie*, de exemplu, în stenoza căilor aeroconductive superioare) sau a expirului (*dispnee expiratorie*, de exemplu, în astmul bronșic).

Un simptom caracteristic subaprovizionării organismului cu oxigen, care însoțește dispneea, este cianoza.

Cianoza este colorația albăstrie a pielii și mucoaselor (buzelor), urechilor, unghiilor indusă de mărirea concentrației de hemoglobină redusă (neoxigenată) în sângele capilar (mai mare de 45 g/litru, ceea ce constituie cca 25% din toată hemoglobina disponibilă). De menționat că gradul cianozei depinde și de conținutul sângelui în rețeaua de capilare subpapilare. Astfel, în hipoxemia arterială asociată de eritrocitoză compensatorie cianoza este mai pronunțată, în timp ce în anemii și hemoragii cianoza este mai puțin pronunțată. Cauzele cele mai frecvente ale cianozei la copii sunt malformațiunile cardiovasculare, iar la adulți – bronșita obstructivă și emfizemul pulmonar.

Insuficiența respiratorie. Insuficiență respiratorie se numește sindromul apărut la om în repaus și la respirația spontană cu aer la presiunea normală atmosferică, caracterizat prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg și a dioxidului de carbon – mai mare de 46 mm Hg.

În funcție de etiologie și patogenie, insuficiența respiratorie se divide în *insuficiență respiratorie centrală, restrictivă și obstructivă*.

Insuficiența respiratorie centrală survine la afecțiuni directe ale SNC.

Insuficiență respiratorie restrictivă survine la restricția ventilației ca o consecință a proceselor patologice localizate în aparatul neuromuscular, cutia toracică, pleură, parenchimul pulmonar. Insuficiența respiratorie obstructivă este rezultatul obstrucției căilor aeroconductive superioare sau inferioare.

În funcție de compoziția gazoasă a sângelui, insuficiența respiratorie

se divide în insuficiență respiratorie *hipoxemică* (tip I) și insuficiență respiratorie *hipoxemică / hipercapnică* (tip II).

Insuficiența respiratorie tip I (hipoxemică) este rezultatul dereglării aportului de oxigen cu păstrarea capacității aparatului respirator de eliminare a dioxidului de carbon și se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen și hipoxie celulară.

Hipoxemia în insuficiența respiratorie se caracterizează prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg (normal – cca 95 mm Hg) și este o consecință directă a arterializării insuficiente a sângelui în circulația mică.

Aportul total de oxigen spre periferia circulației mari se determină prin produsul debitului cardiac și al conținutului de oxigen în sângele arterial. Ca urmare a micșorării conținutului de oxigen chiar și în condițiile hiperfuncției cordului și creșterii debitului cardiac, aportul de oxigen este redus.

Consumul oxigenului se determină prin produsul debitului cardiac și diferenței arterio-venoase de oxigen și este micșorat din cauza reducerii aportului de oxigen.

Hipoxia celulară consecutivă micșorării aportului de oxigen conduce la leziuni celulare proporționale cu penuria de oxigen și consecințele tipice (leziuni ale membranei citoplasmatică, 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 46 mm Hg. Acumularea dioxidului de carbon conduce la acidoză respiratorie. În acest tip de insuficiență respiratorie leziunile celulare sunt o consecință a hipoxiei și acidozei celulare.

Etiologia și patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.

Din punct de vedere al etiologiei și patogeniei, pot fi evidențiate următoarele tipuri de dereglări ale difuziei pulmonare: prin îngroșarea membranei difuzionale, prin reducerea suprafeței alveolo-capilare și prin combinarea acestor mecanisme.

Îngroșarea barierei alveolo-capilare. Dereglarea difuziei la îngroșarea barierei alveolo-capilare cu păstrarea suprafeței totale de difuzie se observă în intoxicații inhalatoare cu afecțiunea primară a parenchimului pulmonar, edem pulmonar interstițial și alveolar, distresul respirator acut, în stadiile timpurii ale fibrozei pulmonare difuze, în pneumoconioză (silicoză, asbestoză, antracoză), pneumonite, în senilitate. În aceste cazuri se păstrează valoarea normală a capacității totale și vitale a plămânilor și rezistența vasculară pulmonară normală.

Reducerea suprafeței totale alveolo-capilare. Dereglările difuziei pulmonare sunt condiționate de micșorarea suprafeței de difuzie, mărirea rezistenței difuziei, reducerea capacității totale de difuzie a plămânilor. Drept consecință a dereglărilor difuziei este mărirea gradientului alveolar end-capilar de oxigen (diferența de concentrație a oxigenului în aerul alveolar și în porțiunea distală venoasă a capilarelor circulației pulmonare), ceea ce denotă difuzia insuficientă a oxigenului și sporirea adausului venos la sângele arterializat, care vine de la alveolele neefective, hipoxemia arterială, care se agravează la efort fizic.

În caz de fibroză difuză a plămânilor, suferă într-o măsură anumită întregul parenchim pulmonar. Bariera alveolo-capilară este substituită cu țesut conjunctiv, ceea ce conduce la reducerea complianței plămânilor și capacității de difuzie. Restricția micșorează, de asemenea, și capacitatea totală a patului vascular (concreșterea fibroasă a capilarelor), ceea ce conduce la hipertensiune în circulația mică și cord pulmonar cronic.

Parenchimul pulmonar posedă rezerve structurale și funcționale esențiale, din care cauză abolirea chiar și a 2/3 de parenchim pulmonar, în caz de pneumonectomie puțin dereglează capacitatea de difuzie în repaus, iar hipoxemia apare doar la efort fizic.

Dintre cauzele mai frecvente ale afectării barierei alveolo-capilare fac parte edemul pulmonar și congestia pulmonară.

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.

Dereglările perfuziei sanguine a plămânilor

Etiologia și patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare

Dereglările tipice ale perfuziei pulmonare sunt hipoperfuzia și hiperperfuzia.

Din cele mai importante cauze ale *hipoperfuziei* pulmonare fac parte hipovolemia, insuficiența cardiacă cu diminuarea debitului cardiac, stenozarea sau obstruarea arterelor pulmonare, șuntul dreapta-stânga.

Manifestările dereglărilor perfuziei plămânilor sunt hipoxemia, hipoxia, hipercapnia, acidoza.

Priincipiile farmacoterapiei afecțiunilor aparatului respirator

Tratamentul afecțiunilor aparatului respirator se bazează pe următoarele principii:

- tratament etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului nociv (antibiotice);
- tratamentul patogenetic are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor respiratorii și include: administrarea preparatelor ce intensifică procesul de ventilație alveolară (analeptice, N- colinometice), restabilirea lumenului căilor aeroconductoare, scăderea rezistenței arborelui bronhial torentului de aer prin administrarea bronholiticelor (stimulante a beta- 2 adrenoreceptorilor, M-colinoblocantelor, bronhodilatatoarelor musculotrope); administrarea preparatelor ce contribuie la activarea mecanismelor reflexe de eliminare a secreției bronșiale.

21. Patologia aparatului digestiv

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, unele boli psihice, uneori la fete în perioada pubertală. Din alte cauze fac parte afecțiunile hepatice, avitaminozele, dishidriile, bolile infecțioase cu reacții febrile pronunțate, hiposecreția și hipoaciditatea stomacală, hipotireoidismul. O formă particulară de anorexie se depistează la copii în perioada neonatală din cauza suprasaturației copilului cu anumite alimente – alimentare monotonă, nerațională.

Consecințele. Malnutriție, pierdere în greutate, constipație, bradicardie, hipotonie arterială, scăderea temperaturii corpului, hipoproteinemie, disproteinemie, dismetabolisme.

În cazul în care cauza nu este înlăturată la timp, hiporexja și,

îndeosebi, anorexia provoacă dereglări metabolice brutale, uneori incompatibile cu viața.

Hiperrexia – poftă de mâncare exagerată ; *polifagia* - ingerare excesivă de alimente.

Se constată, în diabetul zaharat, tumori ale pancreasului endocrin (insulinom), tireotxicoză, după o perioadă de subnutriție, hiperaciditate gastrică, nevroze, neurastenii etc.

Bulimia («foame de lup») este întâlnită în caz de tumori cu localizare în fosa craniană posterioară, isterie, distonii neurovegetative, distrofii alimentare, rezecția cardiei stomacului și pierderea senzației de saț. În consecință, aceste persoane în timpul mesei ingerează alimente până când apare voma esofagală.

Dizrexia – poftă de mâncare denaturată. Se manifestă prin dorința de a ingera unele substanțe nealimentare (var, cretă, cărbune etc.) ; mai frecvent este întâlnită la gravide, ceea ce, probabil, reflectă insuficiența în organism a unor minerale.

Polidipsia – consumul excesiv 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.

Dereglarea secreției salivei

În 24 ore, în funcție de rația alimentară, se secretă de la 500 la 1500 ml salivă, care prezintă un lichid transparent, filant prin prezența mucinei, ușor opalescent (grație fragmentelor de celule epiteliale și leucocitelor din salivă). Densitatea salivei variază, în funcție de alimentele ingerate, între 1.003–1.008; ea este hipotonică comparativ cu plasma sanguină. pH-ul salivei oscilează între 6 și 7, adică ușor acid. Saliva conține 99,4 % apă și 0,6 % reziduu uscat, care constă din substanțe anorganice (sărurile de potasiu și de sodiu sub formă de cloruri, bicarbonați, fosfați) – 0,2 % și substanțe organice (enzime, proteine, substanțe azotate neproteice, resturi celulare descumate din epitelii și leucocite) – 0,4 %. Dintre enzimele salivare, cea mai importantă este amilaza care acționează asupra amidonului fiert sau copt și îl descompune în dextrine cu molecule din ce în ce mai mici – amilodextrina, acrodextrina etc. Amilaza salivară este activată de ionii de clor, pH-ul optim de acțiune este de 6,8. La un pH egal cu 4,5, enzima se inactivează. Amilaza își continuă acțiunea în stomac până când bolul devine acid (pH < 4,5).

Către proteinele salivare se referă proteinele plasmatică, imunoglobulinele, în special din clasa IgA, și IgM.

Lizozima este o enzimă ce hidrolizează lanțurile polizaharidice ale membranei unor bacterii, ceea ce determină acțiunea bactericidă a lizozimei asupra streptococilor, stafilococilor, micrococilor, proteusului, brucelei etc.

Hipersalivația (sialoreea, ptialismul) – secreția abundentă de salivă peste 2 l în 24 ore.

După origine poate fi:

a) *fiziologică* – la ingerarea alimentelor uscate și semiuscate, la iritarea receptorilor bucali cu fum de tutun sau gumă, la copiii mici în timpul erupției dinților, la gravide, îndeosebi, când sarcina este însoțită de grețuri. Secreția salivară este intens stimulată de către colinomimetice (pilocarpină, fizostigmină);

b) *patologică* – în diferite afecțiuni ale tractului digestiv și ale glandelor anexe (leziuni gingivale și dentare, stomatite toxice provocate de intoxicații cu metale grele (Pb, Hg, Bi) sau de metaloizi (I, As), proteze dentare rău adaptate, angine, flegmoane amigdaliene, neoplasme bucale sau linguale, afecțiuni gastroduodenale (spasm cardiac, ptoza gastrică, ulcere, cancer gastric, parazitoze intestinale etc.), afecțiuni hepatice (ciroze, colecistite cronice, diskinezii biliare etc.). Hipersecreția salivară se constată și în inflamația urechii medii, însoțită de iritarea *hordă timpani*. Sialoreea apare în unele afecțiuni neurologice, cum ar fi tabesul, paralizia bulbară, epilepsia, traumatismele craniene, boala Parkinson, în disfuncțiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări stresorice etc.)

Consecințele. În cazul în care pacientul înghite saliva, apar tulburări ale digestiei stomacale, din cauza neutralizării sucului gastric de către saliva cu pH ridicat. În cazul în care saliva se scurge din gură (dereglări 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.

b) *patologică* – în deshidratări severe, transpirații abundente, diaree profuze, vomă incoercibilă, poliurie, în febră, stări cașectice etc. Edemele și pleureziile provoacă hiposialii prin reducerea volumului lichidelor extracelulare. Parotiditele toxice exogene (intoxicații cu Pb, Hg, Cu etc.) sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.), infecțioase nespecifice, sau specifice, alergice provoacă la fel hiposalivație. Stomatitele grave provoacă uneori încetarea completă a secreției salivare („achilie bucală”), același efect fiind observat și după radioterapia tumorilor cervicale, după tratamentul inițial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare.

Consecințele sunt: masticatie și deglutiție anevoioasă, uscăciune în cavitatea bucală, activarea florei patogene (ca urmare a scăderii conținutului de lizozimă), gingivite, eroziuni, ulceratii bucale, candidoză, carie dentară, parotidite etc. Dereglările în formarea bolului alimentar și în deglutiție sunt urmate de leziuni faringo-esofagiene, de tulburări ale digestiei gastrice și ale tranzitului intestinal.

Dereglările secreției gastrice

Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 ore este de aproximativ 1200–1500 ml, pH 0,9-1,2 cu variații dependente de dietă și alți factori ce pot influența secreția gastrică.

Hipersecreția gastrică și hiperclorhidria se caracterizează prin creșterea volumului și acidității gastrice. Hipersecreția gastrică, asociată cu hiperaciditatea poate fi provocată de unii componenți alimentari, care intensifică producerea gastrinei – stimulator umoral al secreției gastrice (cafeina, etanolul, sărurile de calciu, aminoacizii).

Hipergastrinemia provoacă două efecte sinergice:

a) hiperstimularea celulelor stomacale parietale cu hipersecreție hiperacidă;

b) majorarea numărului de celule secretoare parietale.

La rândul-i, excesul de HCl inhibă secreția de gastrină, ceea ce prezintă un mecanism protectiv contra acțiunii agresive a hiperacidității. La pH egal cu 2,0 secreția gastrinei se stopează și, totodată, sporește secreția mucusului alcalin, bogat în bicarbonați (pH 7,36), iar mucoasa gastrică absoarbe ionii de hidrogen. Refluarea în stomac a conținutul duodenal bogat în bicarbonați participă la neutralizarea clorurii de hidrogen. De menționat că acest mecanism este redus de spasmul piloric provocat de hiperaciditatea gastrică, ceea ce conduce la chimostază gastrică, pirozis, eructație, uneori vomă. În condiții de hiperaciditate

gastrică, evacuarea chimului gastric în duoden se efectuează în porții mici, însuși chimul alimentar este minuțios prelucrat mecanic și chimic, din care cauză digestia și absorbția intestinală este excesivă, reziduu solid al bolului fecal este redus ca volum și stimulează insuficient peristaltismul intestinal, ceea ce se soldează cu un tranzit intestinal lent, cu constipații frecvente.

Hiposecreția și hipoaciditatea. Anaciditate. Aclorhidrie. Achilie.

Aclorhidria reprezintă absența totală a HCl în sucul gastric, care este asociată de anaciditate stomacală – pH stomacal la valori neutre. Achilia stomacală reprezintă lipsa enzimelor în sucul stomacal.

Se deosebesc două forme de aclorhidrie:

a) *aclorhidrie falsă*, ca rezultat al hipersecreției neparietale de mucus și bicarbonați, care neutralizează aciditatea stomacală:

b) *aclorhidrie adevărată*, rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc.: se depistează în distrugerile intense a masei celulare parietale ca în cadrul gastritelor atrofice, cancerului gastric difuz.

În lipsa HCl, pepsina rămâne inactivă, ceea ce face imposibilă scindarea preliminară a proteinelor în stomac, iar mai apoi scindarea și absorbția lor în intestin. În final, survine maldigestia și malabsorbția proteinelor. Anaciditatea stomacală favorizează colonizarea excesivă a tractului gastrointestinal cu floră bacteriană, inclusiv patogenă, care intensifică procesele de fermentare și putrefacție în stomac, asociate cu dereglări dispeptice esențiale. Evacuarea chimului gastric în duoden este accelerată, pilorul rămânând permanent întredeschis. Chimul gastric, insuficient prelucrat mecanic și chimic, irită mucoasa intestinală, intensifică peristaltismul intestinal, accelerând pasajul conținutului intestinal cu maldigestie, malabsorbție. Se instalează sindromul diareic cu steatoree, hipovitaminoze, dereglări metabolice, dizechilibru hidroelectrolitic, deshidratarea organismului, mai târziu, cu subnutriție, pierderea masei corporale.

Pentru stimularea sau substituirea secrețiilor digestive se utilizează:

- amarele, substanțe cu gust amar care stimulează reflex secreția salivară și gastrică.
- acidul clorhidric diluat – este recomandat ca tratament de substituție pentru combaterea tulburărilor dispeptice la persoanele cu aclorhidrie.
- pepsina- enzimă proteolitică din componența sucului gastric, are proprietăți de endopeptidază. Se folosește cu scop substituitiv la bolnavii cu achilie gastrică.

Dereglările funcțiilor protective (antiulcer) ale stomacului

Ulcerogeneza gastrică și duodenală.

Boala ulceroasă prezintă autodigestia mucoasei de către pepsina proprie în prezența clorurii de hidrogen, ca o consecință a dezechilibrului dintre factorii ce agrează mucoasa și factorii protectivi, cu funcție de contracarare a agresiunii.

Factorii agresivi din sucul stomacal:

a. acidul clorhidric;

b. infecția locală (*Helicobacter pylori*);

c. pepsina

Ca factori agresivi exogeni pot servi prepartele antiinflamatoare nesteroidice, steroide, etanolul, nicotina etc. Nicotina și alți componenți ai fumului de țigară provoacă vasoconstricția la nivelul patului microcirculator al mucoasei gastrointestinale atenuând astfel rezistența ei la acțiunea factorilor agresivi și implicit inhibă procesele reparative. Totodată, nicotina diminuează secreția bicarbonaților de către pancreas, care de asemenea atenuază protecția mucoasei gastroduodenale față de factorii ulcerogeni.

Factorii protectivi:

a. stratul neactiv de mucus și bicarbonați;

b. stratul de celule epiteliale ale stomacului și duodenului, care produc activ mucină și bicarbonați;

c. patul microcirculator al mucoasei gastroduodenale.

Stratul inactiv de mucus și bicarbonați prezintă prima linie de protecție. Aceasta este o barieră mucobicarbonică sub forma unui strat ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2-0,5 mm și acoperă cca 98% din suprafața internă a stomacului și duodenului. În stomac mucusul este secretat de către celulele mucipare, iar în duoden – de celulele mucipare și glandele Brunner.

Funcția esențială a mucusului este protecția mucoasei gastroduodenale prin formarea unui strat gelatinos și foarte vâscos ce împiedică retrodifuziunea ionilor de H^+ în mucoasa gastrică. Mucusul are și funcția de lubrifiere a mucoasei. În plus, pe suprafața lumenală a mucusului se află un strat fin de fosfolipide, iar în stratul de mucus există micelle de fosfolipide cu proprietăți hidrofobe, ceea ce împiedică dizolvarea factorilor alteranți și agresivi ce sunt în marea lor majoritate hidrosolubili. Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină și secretină și de inervația colinergică.

A doua linie de protecție gastrică este situată la interfața dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice și fața internă a stratului de mucus și prezintă secreția continuă a anionilor de 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 mucosa gastrică se efectuează de către celulele mucipare, iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliș. Anionul bicarbonic se formează intracelular sub acțiunea anhidrazei carbonice, care catalizează reacția dintre CO_2 (produs al metabolismului local) și H_2O . Stimularea nervoasă a secreției de bicarbonat se face prin stimul vagal, iar local prin prostaglandina E și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

Linia a treia de protecție a epitelului stomacal și a duodenului este asigurată de către patul microcirculator sanguin. Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanțe nutritive și asigură regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete HCO_3^- și mucus.

Medicamentele antiulceroase utilizate pentru tratamentul patogenetic combat agresiunea clorhidropeptică sau favorizează apărarea mucoasei gastroduodenale. Tratamentul bolii ulceroase presupune în primul rând, înlăturarea agenților agresivi pentru mucoasă, ca alcoolul, excesul de cafea, fumatul, abuzul de antiinflamatorii nesteroidice. Medicatia antiulceroasă cuprinde administrarea substanțelor medicamentoase care:

- scad aciditatea gastrică (antacide gastrice care neutralizează acidul clorhidric din sucul gastric);
- împiedică stimularea activității celulelor parietale de către histamină, inhibă nervul vag și eliminarea de gastrină, inhibând pompa protonică responsabilă de secreția de H^+ (substanțe antisecretorii);
- amplifică mecanismele protectorii ale mucoasei;
- au acțiune antibacteriană față de *Helicobacter pylori*.

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.

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, pancreatite acute sau cronice.

Insuficiența sucului pancreatic are un impact sever asupra digestiei, alimentele fiind scindate doar parțial de lipaza intestinală. Cea mai mare parte a grăsimilor (60 – 80%) nu se digeră în intestin și se elimină cu masele fecale – steatoree. Reducerea sau lipsa tripsinei dereglează digerarea proteinelor, 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.

Tratamentul substitutiv al insuficienței pancreatice exocrine constă în administrarea fermentilor pancreatici- preparate enzimatice recomandate pentru substituirea fermentilor digestivi din intestin (pancreatina, pancrelipaza, festal). Pancreatina administrată oral în timpul meselor poate atenua efectele dispeptice ale insuficienței pancreasului exocrin în cadrul pancreatitelor. Enzimele pancreatice administrate oral inhibă secreția pancreatică și calmează durerea la bolnavii cu pancreatită.

Dereglările secreției și evacuării bilei

Bila reprezintă un secret al ficatului de culoare aurie cu pH 7.8-8,6, și un volum de secreție de 0,5-1,0 litri timp de 24 ore. Componentii de bază ai bilei sunt: acizii biliari, pigmentii biliari, coleserolul, sarurile anorganice. Bila contribuie la inactivarea pepsinei și neutralizarea conținutului stomacal acid. Acizii biliari emulsionează grăsimile din chimul alimentar contribuind la digestia și absorbția acizilor grași, colesterolului și vitaminelor liposolubile (A, D, E, K). Bila crește tonusul și peristaltismul intestinal, manifestă acțiune bactericidă asupra florei intestinale patogene și, implicit, stopează procesele de fermentație și putrefacție în intestin.

Hipocolia este diminuarea, iar *acolia* – lipsa completă a bilei în duoden.

Hipocolia se instalează în caz de tulburare a proceselor de formare a bilei în ficat – hepatite infecțioase sau neinfecțioase, ciroză

hepatică, dischinezia căilor biliare etc., iar acolia – în caz de stopare a trecerii bilei prin căile biliare (obturarea ductului coledoc cu calculi, helminți, stenoză cicatrizantă, compresie exterioară de către tumoarea pancreasului etc.).

În insuficiența sau lipsa bilei au loc dereglări esențiale, preponderent ale digestiei intralumenale a grăsimilor și a absorbției lor, evacuându-se cu masele fecale până la 70-80%. Bila este absolut necesară în activarea lipazei pancreatice, întreținerea mediului alcalin în duoden, asigurând astfel activitatea optimă a celorlalte enzime. În insuficiența de bilă suferă absorbția acizilor grași, proces ce necesită formarea de complexe hidrosolubile cu acizii biliari. Consecutiv se tulbură absorbția colesterolului, vitaminelor liposolubile (A, D, E, K.), iar indirect, a acizilor aminați și sărurilor de calciu. În plus, are loc diminuarea peristaltismului intestinal, activarea florei patogene și a proceselor de fermentație și putrefacție, acumularea de gaze în intestin, intoxicație generală, maldigestie, malabsorbție, malnutriție. Diminuarea absorbției vitaminei K conduce la sindromul hemoragic. Hipovitaminoza A se manifesta prin uscăciunea tegumentelor și a mucoaselor. La copii, hipocolia poate favoriza dezvoltarea rahitului.

Dereglările motilității intestinului subțire

Diminuarea peristaltismului intestinal este un fenomen frecvent în cadrul dereglărilor funcționale ale intestinului. Aceasta apare în legătură cu lipsa sau acțiunea insuficientă a factorilor mecanici și chimici, care întrețin peristaltismul normal. Slăbirea peristaltismului apare în urma tulburărilor neurogene, de exemplu, în cazul scăderii excitabilității aparatului receptor al intestinului, precum și în procesele inflamatorii (mai ales, cu caracter cronic).

Atonia intestinală se manifestă clinic prin reținerea tranzitului intestinal–chimostază, intensificarea absorbției intestinale concomitent cu formarea unui conținut intestinal semiuscat, care la un tranzit foarte redus poate provoca ocluzii (ileus).

Creșterea presiunii intralumenale până la valori peste 20–40 cm col. de apă (normal 2–4 cm apă) provoacă compresia patului vascular arteriolo-capilaro-venular cu dereglări microcirculatorii și ischemice în peretele intestinal, care agravează cu mult consecințele ocluziei.

Durerea este un alt element fiziopatologic ce antrenează o serie de fenomene, care în final contribuie la apariția șocului. Sindromul dureros este continuu, violent și deosebit de pronunțat în caz de strangulare și infarct enteromezenteric, manifestat prin „abdomen acut,,

Intensificarea peristaltismului se produce în urma diferitelor procese inflamatorii din mucoasa intestinală, precum și în urma excitațiilor mecanice sau chimice, provocate de alimentele grosiere, incomplet digerate, de produsele de dezintegrare, de substanțe toxice. Deseori dereglările motorii apar în urma perturbării funcției sistemului nervos și a sistemului endocrin. Astfel, intensificarea peristaltismului se constată în cazul unor emoții puternice. Undele de contracții străbat pilorul și duodenul și se propagă spre intestinul gros.

Intensificarea peristaltismului accelerează deplasarea conținutului intestinal pe traseul intestinului subțire, reduce digestia și resorbția, accelerează evacuarea himusului în intestinul gros, unde se creează hiperosmolaritate cu filtrația abundantă a lichidului intravascular și în rezultat survine diareea. Diareea este provocată direct prin intensificarea peristaltismului intestinului gros de excitanții proveniți din himusul nedigerat. Prezența nutrienților în conținutul intestinului gros intensifică procesele de fermentație și de putrefacție, iar produsele acestora (indolul, scatolul, fenolul, amoniacul, metanul, hidrogenul sulfurat), concomitent cu agenții infecțioși și toxinele bacteriene produc intoxicație gastro-intestinală.

Dereglările funcțiilor intestinului gros

Diminuarea peristaltismului intestinal, indiferent de caracterul ei, conduce la constipații *atone*, ca urmare a relaxării musculaturii intestinale. Dintre consecințele hipotoniei intestinului gros fac parte constipația și meteorismul, autointoxicația intestinală.

Meteorismul este acumularea excesivă de gaze în intestine cu balonarea acestora. În normă, o parte din gaze pătrund în intestin împreună cu alimentele ingerate, o altă parte difundează din sânge și parțial se formează în rezultatul proceselor de fermentație și activitate vitală a microflorei intestinale – cca 500 cm³ în timp de 24 ore. Meteorismul se instalează în caz de scădere a peristaltismului intestinal, intensificare a proceselor de fermentație și putrefacție cu acumulare de gaze (metan, hidrogen sulfurat, amoniac etc.). Gazele acumulate în intestin reprezintă o masă spumoasă, constituită dintr-o mulțime de vezicule mici înconjurate de mucus vâscos. Această spumă acoperă cu un strat subțire mucoasa intestinală, afectând digestia parietală, reducând activitatea enzimelor digestive, diminuând procesul de absorbție intestinală, inclusiv a apei.

Autointoxicația gastro-intestinală

În intestine predomină flora anaerobă (Bacterioidis și Bifidobacterium) și anaerobi facultativi. Colibacilii, bacteriile acido-lactice, strepto-

cocii constituie cca 10% din microfloră intestinală. Concomitent cu activitatea simbiotică, flora intestinală întreține procesele de fermentație și putrefacție asociate cu eliberarea de substanțe toxice. Acizii aminați se transformă în produși toxici – hidrogen sulfurat, scatol, indol, crezol, fenol etc. Decarboxilarea aminoacizilor formează în exces amine biogene: histamină, cadaverină, putrescină. Produsele toxice parțial sunt degradate în peretele intestinal de către aminooxidaze, marea majoritate a lor se elimină cu masele fecale, iar restul, fiind absorbite în sânge, sunt supuse proceselor de detoxificare în ficat sau se elimină cu urina.

Intoxicația cu produsele toxice intestinale (autointoxicația intestinală) apare în legătură cu intensificarea proceselor de fermentație și putrefacție și suprasolicitarea funcției de detoxicare a ficatului (consumul excesiv de alimente proteice), reținerea îndelungată a maselor fecale în intestin (constipații, ileus), insuficiența funcției de detoxicare a ficatului sau incapacitatea rinichilor de a excreta substanțele toxice. În consecință, are loc autointoxicarea generală a organismului.

Autointoxicația intestinală se manifestă prin cefalee, pofta de mâncare scăzută, anemie, hipotonie arterială, reducerea rezervelor de glicogen în ficat și hipoglicemie, slăbiciune musculară, modificări distrofice în miocard, diminuarea forței de contracție a cordului, iar în cazuri severe poate surveni coma cu sfârșit letal.

Hipertonusul intestinului gros. Constipația spastică.

Constipațiile spastice apar în urma spasmului îndelungat al mușchilor circulari ai peretelui intestinal, ceea ce creează un obstacol în calea tranzitului conținutului intestinal. Poate surveni în intoxicații cu săruri de plumb, mercur, unele medicamente (preparate ce conțin fier, calciu, gangliblocante etc.). Constipațiile spastice pot apărea la acțiunea unor factori psihogeni (supraîncordare psihică, depresie ș.a.). În intestin se intensifică absorbția apei, crește consistența maselor fecale. Sporește activitatea vitală a microflorei patogene, se intensifică procesele de fermentație și putrefacție, fapt ce contribuie la acumularea excesivă a produșilor toxici, care provoacă autointoxicație intestinală.

Principiile de tratament al constipațiilor constau în:

1. administrarea de purgative și laxative care stimulează motilitatea intestinală predominant prin acțiune locală. Efectul acestora se datorește stimulării directe a motilității intestinale, creșterii difuziunii și secreției active a apei și electroliților în lumenul intestinal, reținerii apei în intestin prin forțe hidrofiele sau osmotice, lichifierii directe a maselor fecale;

2. administrarea medicamentelor prokinetice (metoclopramida) care stimulează motilitatea gastro- intestinală prin mecanism antidopaminergic și /sau colinergic;

3. administrarea medicamentelor anticolinesterazice;

4. îngerarea alimentelor cu conținut sporit de celuloză.

22. Patologia ficatului

Ficatul reprezintă un important organ glandular al tubului digestiv cu structură și funcții complexe. Prin multitudinea de funcții, pe care le efectuează, acest viscer, pe dreptate, este denumit „laboratorul central al organismului”, ocupând un loc indispensabil în menținerea homeostaziei metabolice a organismului.

Funcțiile digestive. Prin intermediul sărurilor acizilor biliari, sintetizați în ficat și eliminați împreună cu bila în intestinul subțire, se produce activarea lipazei, emulsionarea, scindarea și absorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile (A, D, E, K). Rezultă că ficatul este un organ cu funcții indispensabile în realizarea digestiei.

Funcțiile metabolice. În ficat are loc sinteza proteinelor serice și celor specifice (enzimelor, factorilor procesului de coagulare și fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetonici, gluconeogeneza, sinteza ureei și creatinei. Ficatul participă în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, în metabolizarea hormonilor, acizilor și pigmentilor biliari, vitaminelor etc.

Funcțiile excretorii. Ficatul secretă bila, iar împreună cu bila se excretă și unii metaboliți, de exemplu, bilirubina conjugată.

Funcțiile de depozit. În ficat este depozitată plasma și elementele figurate ale sângelui, vitaminele (A, B, K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale, de exemplu, ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc.

Funcția antitoxică. Ficatul efectuează biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, formați pe parcursul proceselor metabolice.

Mecanismul formării și eliminării pigmentilor biliari

În sistemul reticulo- histiocitar hemoglobina, ieșită din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare cu formarea în cascadă a *verdoglobinei- biliverdinei- bilirubinei*. În sânge bilirubina se combină cu albumina formând un complex *albumin-bilirubină sau fracția neconjugată a bilirubinei*, denumită și *bilirubina liberă*. Fracția liberă este solubilă în lipide și insolubilă în apă, este toxică, ușor trece bariera

hematoencefalică, nu trece filtrul renal. La nivelul hepatocitului bilirubina liberă sub acțiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei este conjugată cu 2 molecule de acid glucuronic formând *diglucuronid bilirubină* (*bilirubina conjugată*). Această fracție este solubilă în apă, ușor trece filtrul renal, dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, este mai puțin toxică și nu trece bariera hematoencefalică.

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 *urobilinogen*. Cea mai mare parte a urobilinogenului din nou este supusă procesului de reducere ($+2H_2$) cu formarea *stercobilinogenului*. O parte de *urobilinogen* este absorbită în sânge și prin sistemul venei portă din nou pătrunde în ficat unde este supusă procesului de metabolizare cu formarea de *diglucuronid bilirubină* (circuitul entero-hepatic).

Cea mai mare parte a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă procesului de oxidare (\hat{I}_2) cu formarea de *stercobilină* care este eliminată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în sânge prin venele hemoroidale și este eliminată cu urină sub formă de *corpi urobilinoizi*.

Insuficiența hepatică reprezintă starea unei sau mai multor funcții ale ficatului, apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor.

Factorii etiologici, care pot conduce la apariția insuficienței hepatice sunt de origine:

a) *infecțioasă* - virușii și bacteriile (pneumocicii, streptococii, spirochetele), care provoacă leziuni ale ficatului (de exemplu, hepatita infecțioasă);

b) *toxică* - acțiunea hepatotoxică a diferitelor *substanțe chimice neorganice* (de exemplu, a fosforului, mercurului, benzolului, plumbului etc.), a *substanțelor chimice organice* (de exemplu, a derivaților alcanilor halogeni și a compușilor aromatici, a alcoolului etc.);

c) *toxico-alergică* - acțiunea hepatotoxică a diferitor *substanțe medicamentoase*. De menționat că unele medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă o acțiune hepatotropă directă, alte preparate medicamentoase nu posedă acțiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat printr-un mecanism toxico-alergic. (de exemplu, acțiunea sulfamidelor, barbituratelor, diazepamului, oxacilinei, rifampicinei, tetracilinei, furosemidei, spironolactonei, amidaronei, diclofenacului, indometacinei, piroxicamului, alfa-metildopa etc.);

d) *autoimună* – hepatita autoimună apărută în urma administrării parenterale a serurilor, vaccinurilor; uneori hipersensibilizarea organismului față de unele medicamente sau față de unele produse alimentare creează condiții de leziuni celulare ale țesutului hepatic prin mecanismul imun.

e) *fizică sau mecanică* – acțiunea radiației ionizante asupra hepatocitelor sau obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la instalarea sindromului colestatic cu consecințe și dereglări secundare ale hepatocitelor.

f) *alimentară* – de exemplu, rația alimentară ce conține mai puțin de 8% proteine și asociată cu un deficit de cisteină sau vitamina E poate favoriza apariția procesului de infiltrație grasă a ficatului cu instalarea ulterioară a distrofiei grase a acestuia;

g) *hemodinamică* – de ex., tulburările circulației sanguine fie cu caracter local (ischemia, hiperemia venoasă), fie cu caracter general (de exemplu, insuficiența cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, substituirea acestora cu țesut conjunctiv și dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice;

h) *endocrină* – dereglările endocrine apărute în diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc. pot perturba funcțiile hepatocitelor.

Dereglările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică poate fi considerată ca o diversitate de procese patologice tipice integrale. În această categorie de procese patologice sunt incluse dereglările metabolismului intermediar: a) proteic, b) glucidic, c) lipidic, d) hidroelectrolitic, e) vitaminic, f) hormonal, g) dereglările circulației limfatice etc.

a) *Dereglările metabolismului proteic* – este redusă sinteza albuminelor consecutiv scade presiunea oncotică a plasmei cu extravazarea lichidului și tulburări hidro-electrolitice. Aminoacidemia crescută indică afectarea celulelor hepatice cu tulburarea procesului de utilizare a aminoacizilor în procesul de sinteză a proteinelor. Tulburarea procesului de sinteză a factorilor de coagulare (protrombina, proaccelerina, proconvertina și a) contribuie la instalarea sindromului hemoragic. Un rol deosebit în patogenia insuficienței hepatice este atribuit amoniacului care nu poate fi detoxificat și utilizat în procesul de ureogeneză. Ca rezultat crește nivelul amoniacului în sânge, care are influențe toxice asupra sistemului nervos central.

b) *Dereglările metabolismului glucidic* - se caracterizează prin

tulburarea fosforilării oxidative, activarea glicolizei cu depleția hepatocitelor de glicogen. În aceste condiții acidul piruvic sub acțiunea lactat-dehidrogenazei se transformă în acid lactic cu instalarea ulterioară a lactatacidozei.

c) *Dereglările metabolismului lipidic* – decuplarea fosforilării oxidative și consumul crescut de oxigen datorită ciclului Krebs accelerat, duc la vicierea beta-oxidării acizilor grași. Urmare acestor fenomene este acumularea corpurilor cetonice care nu pot fi oxidați până la CO_2 și H_2O și astfel se instalează hipercetonemia. Se tulbură sinteza fosfolipidelor, lipoproteidelor ca rezultat se dezvoltă infiltrația și distrofia grasă a ficatului.

d) *Dereglarea metabolismului vitaminic*

În rezultatul lezării hepatocitelor, are loc dereglarea sintezei și eliminării acizilor biliari, ceea ce face dificilă absorbția lipidelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K).

e) *Tulburări endocrine*- se dezvoltă hiperinsulinismul ca rezultat al tulburării metabolizării insulinei în ficat. Se tulbură și metabolismul hormonilor sexuali ce se manifestă la femei prin amenoree și infertilitate, la bărbați (pe fondal de alcoolism)- atrofie testiculară, scăderea concentrației de testosteron, impotență, ginecomastie cu semne de feminizare.

f) *Tulburări hematologice*- frecvent se manifestă prin anemie datorită hemoragiilor (hipocoagulare) și carenței folaților în rația alimentară (anorexie).

Icterele

Icterul reprezintă un complex de simptome caracterizat prin colorarea în galben a tegumentelor și mucoaselor ca rezultat al majorării cantității de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemie*; N- 5,1- 17,1 mmol/l).

Clasificarea icterelor

a) icter prehepatic (hemolitic);

b) icter hepatic;

c) icter posthepatic (mecanic).

Icterul prehepatic apare ca rezultat al hiperhemolizei, în toate situațiile care afectează structura eritrocitelor (forma, mărimea), la reducerea activității glutatationului (posedă proprietăți antioxidante), în hemoglobinopatii, în anemiile hemolitice extrinseci. Deseori hiperhemolizele sunt consecința hipersplenismului.

Metabolismul pigmentilor biliari în icterul prehepatic

În toate aceste condiții creșterea fluxului de bilirubină liberă spre

ficat depășește capacitatea excretorie a acestuia și ca urmare, bilirubina liberă se acumulează în sânge. La nivelul intestinului subțire se formează mult urobilinogen, în intestinul gros din cantitatea mare de urobilinogen se formează stercobilinogen, materiile fecale fiind intens colorate. În urină fracția sumară de urobilinoizi (stercobilină și urobilină), este majorată pe seama stercobilinei și conferă urinei culoare întunecată.

Icterul hepatic (parenchimatous) este determinat de alterări ale parenchimului ficatului și se întâlnește în hepatite, ciroze, neoplasme hepatice, leziuni toxice hepatice, sarcină, după administrarea unor medicamente (cloropromazină, steroizi, tetraciline etc).

Metabolismul pigmentilor biliari în icterul hepatic (parenchimatous)

În cadrul icterelor hepatice are loc scăderea capacității hepatocitelor de a conjuga bilirubina liberă datorită leziunilor hepatocelulare. Bila, prin defectul structurilor ce separă sistemul biliar și cel sanguin, pătrunde în vena centrală a hepatocitului determinând colemia. Astfel în circulația generală se determină hiperbilirubinemie (bilirubina liberă și conjugată). În intestinul subțire se elimină o cantitate mică de bilă, bilirubină conjugată și respectiv se formează mai puțin urobilinogen care este eliminat cu urina. În intestinul gros se determină mai puțin stercobilinogen, materiile fecale fiind slab colorate, hipocolice, apare steatoreea (eliminarea grăsimilor neasimilate cu masele fecale). În fracția sumară de urobilinoizi a urinei (stercobilină și urobilină), predomină cantitatea de urobilină dar este prezentă și o cantitate bilirubină conjugată (trece filtrul renal). Culoarea urinei este întunecată, brună.

Icterul posthepatic (mecanic) este determinat de obstrucția căilor biliare intra- sau extrahepatice în cadrul coelitiizei, bolilor parazitare (lamblioza), tumorilor, compresia căilor biliare de tumori ale pancreasului, prin bride postinflamatorii etc.

Metabolismul pigmentilor biliari în icterul posthepatic

Acumularea bilei în căile biliare este urmată de creșterea presiunii intrahepatice, dilatarea capilarelor biliare, ruperea și refluarea bilei în sistemul limfatic apoi în hemocirculator- colemie. Colemia este însoțită de hiperbilirubinemie (pe seama fracției de bilirubină conjugată). În intestinul subțire se elimină o cantitate mică de bilă, se formează puțin urobilinogen. În intestinul gros se formează puțin stercobilinogen, materiile fecale sunt decolorate cu conținut sporit de grăsimi (steatoreea). În urină se determină bilirubină conjugată și acizi biliari, culoarea urinei fiind întunecată.

Colestaza reprezintă o stare patologică caracterizată prin acumularea bilei în căile biliare ca rezultat al dereglării secreției bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) și secundară (*colestaza extrahepatică*).

Colestaza intrahepatică este determinată de dereglarea mecanismelor bilioresecretorii ale hepatocitelor.

Colestaza extrahepatică este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice.

Colemia reprezintă un sindrom complex determinat de pătrunderea bilei în sânge. Se caracterizează prin creșterea în sânge a concentrației tuturor constituenților bilei: acizilor biliari, bilirubinei conjugate, colesterolului, fosfolipidelor etc.

Acizii biliari, acționând asupra centrului nervului vag precum și asupra nodului sinusal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodului sinusal și la apariția bradicardiei sinusale, diminuarea debitului cardiac cu instalarea stării colaptoide (micșorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari excită terminațiunile nervoase ale pielii ceea ce provoacă *prurita*. Ei leagă ionii de Ca^{++} ceea ce conduce la tulburarea coagulabilității sângelui.

Coma hepatică – reprezintă un sindrom caracterizat prin tulburări hepato-cerebrale ca rezultat al necrozei masive a parenchimului hepatic.

Patogenia. Manifestările clinice ale comei hepatice sunt o consecință a produșilor toxici, care acționează la nivelul celulelor organismului, în general, și al celulelor nervoase, în special. Un rol deosebit se acordă NH_3 și produșilor toxici din intestin. Datorită anastomozelor porto-cavale, frecvent întâlnite în insuficiența hepatică (în special în ciroză), produșii toxici din intestin ocolesc ficatul pătrunzând direct în circulația generală și de aici în structurile celulare, inclusiv în neuroni.

Principiile farmacoterapiei afecțiunilor hepatice

Tratamentul afecțiunilor hepatice se bazează pe următoarele principii:

- tratamentul etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului nociv;
- tratamentul patogenetic - are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor hepatice și include: dietoterapia, administrarea polivitaminelor, tratament de dezintoxicare, corecția echilibrului hidro-electrolitic, administrarea hepatoprotectoarelor, antioxidanților, preparatelor lipotrope;

- în cadrul hepatitelor virale administrarea interferonului pentru inhibarea acțiunii citopatogene a virusilor;
- în scopul micșorării agresiiei imune sunt utilizate imunodepresantele, glucocorticoizii.

23. Patologia rinichilor

Funcția principală a rinichiului este menținerea homeostaziei mediului intern, și anume, a homeostaziei hidrice, volemice și hemocirculației, homeostaziei electrolitice (concentrația în lichide a ionilor de Na, K, Ca, Mg, Cl, fosfați), presiunii osmotice, echilibrului acidobazic (concentrația ionilor de hidrogen). Rinichii incretă renina, chinine, eritropoietine, prostaglandine și 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)2D3). Rinichii mențin concentrația optimă în mediul intern al metaboliților intermediari și finali.

Multiplele funcții ale rinichilor sunt efectuate de structurile specializate ale nefronului - unități morfofuncționale de bază ale rinichiului. Principalele procese prin care nefronul efectuează funcțiile homeostatice sunt filtrația glomerulară, reabsorbția canaliculară, secreția canaliculară, evacuarea urinei prin căile urinifere, secreția endocrină de substanțe biologice active.

Dereglările filtrației glomerulare

Filtrația glomerulară reprezintă procesul de filtrare a lichidului din capilarele glomerulare în cavitatea capsulei Bowman prin filtrul renal. Lichidul, care se filtrează prin glomerul în capsula Bowman, este numit ultrafiltrat glomerular.

Filtrarea glomerulară este un proces fizic, determinat de interacțiunea următoarelor forțe: presiunea hidrostatică intraglomerulară, presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare și presiunea intracapsulară.

Rezultanta interacțiunii dinamice a celor trei forțe determină *presiunea efectivă de filtrare* (PEF), care se poate calcula după formula:

$$PEF = Ph - (Po + Pc), \text{ în care:}$$

Ph – presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare (cca 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice – 70–80 mmHg); Po – presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmaticice din capilarele glomerulare – cca 25 mmHg;

Pc – presiunea intracapsulară determinată de presiunea intrarenală creată de capsula fibroasă inextensibilă a organului și de presiunea ultrafiltratului (cca 10 mmHg).

Calculată astfel, presiunea efectivă de filtrare variază în limitele de 30–40 mmHg.

Diminuarea filtrației glomerulare

Factorii suprarenali:

1) hipotensiunea arterială sistemică;
2) obstruarea, compresia sau obliterarea arterelor renale (tromboză, embolie, ateroscleroză) cu micșorarea debitului sanguin renal, a presiunii intracapilare și micșorarea presiunii efective de filtrație;

3) hipertonusul sistemului simpatoadrenal, hipersecreția de catecolamine, hipersecreția de renină, care conduc la constricția arteriolei aferente a glomerulului renal, la scăderea presiunii intracapilare și reducerea presiunii efective de filtrație;

4) reducerea lumenului arteriolei aferente (boala hipertensivă, arterioloscleroză) diminuează debitul sanguin glomerular, scade presiunea intracapilară și consecutiv reduce presiunea efectivă de filtrație;

5) mărirea presiunii coloi osmotice a sângelui (deshidratări, administrarea preparatelor proteice) reduce filtrația glomerulară prin micșorarea presiunii efective de filtrație.

Factorii intrarenali:

1) micșorarea masei nefronilor funcționali concomitent cu reducerea ariei de filtrare (procesе inflamatoare, necroza, nefrectomia, hidronefroza);

2) cauze intraglomerulare ce reduc debitul sanguin glomerular (proliferarea endoteliului capilarelor și celulelor mezangiale cu îngustarea lumenului vaselor);

3) sclerozarea glomerulilor și excluderea acestora din procesul de filtrație;

4) îngroșarea membranelor bazale ca rezultat al precipitării complexelor imune, ceea ce împiedică filtrația;

5) în bolile colagenice sistemice, vasculite generalizate.

Factori subrenali:

1) nefrolitiază;

2) obstrucția sau strictura ureterelor și a uretrei;

3) hipertrofia prostatei.

Consecințele finale ale scăderii filtrației este oliguria (oliguria critică, incompatibilă cu viața, este diminuarea cantității de urină eliminată sub 400 ml în 24 ore), dishomeostaziile generale (hiperhidratarea, hipernatriemia, hiperkaliemia, acidoza, hiperazotemia).

Sporirea filtrației glomerulare

Cauzele posibile ale sporirii filtrației glomerulare sunt:

1) dilatarea arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare, a presiunii efective de filtrație și sporește cantitatea de filtrat (de exemplu, în stadiul de ridicare a temperaturii în febră);

2) constricția arteriolei eferente, concomitent cu tonusul normal al arteriolei aferente, ceea ce conduce la creșterea presiunii intracapilare (la administrarea dozelor mici de adrenalină, în stadiul incipient al bolii hipertensive);

3) sporirea presiunii arteriale sistemice peste valoarea de 200 mmHg, ceea ce depășește limita de autoreglare a presiunii în capilarele glomerulare și conduce la sporirea proporțională a volumului filtratului glomerular și a cantității de urină eliminată;

4) hipoproteinemia absolută (inaniție, insuficiență hepatică, proteiurie masivă) sau relativă (hiperhidratări, resorbția edemelor) cu scăderea consecutivă a presiunii coloidosmotice a sângelui și, respectiv, cu majorarea presiunii efective de filtrație.

Consecința finală a sporirii filtrației glomerulare poate fi (în funcție de reabsorbția canaliculară) poliuria, care, la rândul-i, conduce la deshidratare și dishomeostazii electrolitice.

Modificările calitative ale filtratului glomerular

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 o consecință a proceselor alterative, inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), a hipoxiei nefronului (insuficiență cardiocirculatorie, compresia rinichiului sau torsiunea pediculului renal).

Hematuria poate fi provocată de numeroase afecțiuni generale (boli infecțioase acute și cronice, insuficiență hepatică, colagenoze, avitaminoze), afecțiuni renale (nefrite acute și cronice, nefrolitiază, nefrocalcinoză, oxaloza, tuberculoza, hidronefroza, infarctul renal, traumatisme lombare), afecțiuni ale căilor urinare (litiția vezicouretrală, tumori maligne și benigne, polipi vezicali, malformații vezicouretrale etc).

Leucocituria este un semn general al afecțiunilor renale și al tractului urinar, fiind întâlnită mai frecvent în infecția căilor urinare și mai rar în procesele degenerative renale sau în glomerulonefrite. Leucocituria mai mare de 100 în câmpul de vedere al microscopului se numește *piurie*.

Dereglările reabsorbției canaliculare

Tulburarea reabsorbției apei în tubii proximali poate fi rezultatul conținutului sporit de substanțe osmotice nereabsorbite, ceea ce condiționează o diureză osmotică (diabetul zaharat, la administrarea diureticelor osmotice ca ureea, manitolul sau a furosemidului, care inhibă reabsorbția ionilor de Na). Diminuarea reabsorbției apei în tubii distali și colectori e determinată de insuficiența hormonului antidiuretic, distrofia epitelului tubular și inreceptivitatea la acest hormon (diabetul insipid). Deoarece tubii colectori trec prin stratul medular al rinichiului, patologia interstițială (amiloidoza, scleroza renală) va conduce la tulburarea reabsorbției apei.

Tulburarea reabsorbției Na⁺ este cauzată de insuficiența de aldosteron sau de blocarea acțiunii aldosteronului de către inhibitori (aldacton). O mare cantitate de ioni de Na se pierde în cadrul alterării sau atrofiei epiteliului tubular, ceea ce va conduce la deshidratări. Dereglarea reabsorbției ionilor de sodiu și a bicarbonaților se atestă în cadrul tulburărilor proceselor de acido și amoniogeneză la nivelul epiteliului tubular, ceea ce va conduce la instalarea acidozei. În aceste cazuri, incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de Na se traduce prin dishomeostazii osmotice, hidrice și acido-bazice.

Proteinuriile tubulare se explică prin scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor filtrate glomerular, ca o consecință a inflamației, distrofiei (amiloidoza, scleroza) sau descuamării epiteliului tubular, tulburărilor limfocirculației în rinichi.

Reabsorbția tubulară a glucozei

Până la concentrații de 170–180 mg/dL (cca 10 mMol/L) glucoza este în întregime reabsorbită; cantitatea ce depășește această glicemie pragala nu mai poate fi reabsorbită și rămâne în urina definitivă – survine glucozuria. Depășirea pragului renal de reabsorbție a glucozei este mecanismul glucozuriilor în hiperglicemiile fiziologice și, parțial, în diabetul zaharat. Glucozuria antrenează diureza osmotică, reducerea volumului de lichide extracelulare cu stimulare reabsorbției tubulare a ionilor de Na și glucozei, cu hiperglicemie secundară și scăderea temporară a glucozuriei. Hiperglicemia provenită din acest proces închide cercul vicios. Acesta este mecanismul patogenetic major în comele diabetice hiperosmolare și noncetoacidotice.

Reabsorbția aminoacizilor

Creșterea eliminării cu urina secundară a aminoacizilor se numește *aminoacidurie*. Aminoaciduria apare în cadrul defectelor ereditare a

enzimelor ce asigură transportul glucozei la nivelul tubilor proximi, în bolile renale cu alterări tubulare.

Reabsorbția tubulară a ureei

Tulburările procesului de reabsorbție a ureei pot fi o consecință a unui dezechilibru glomerulotubular cauzat de leziuni ale glomerulului, cu eliminări mici de uree în ultrafiltrat, dar sunt uneori și consecințe patologiei strict tubulare. Hipercatabolismul proteic asociat cu modificări hidro-electrolitice importante, care suprasolicită funcția tubulară determină retenția ureei în sânge. Hemolizele acute, bolile infecțioase grave, arsurile, deshidratările, diareele sunt stări în care este depășită capacitatea de reabsorbție tubulară a ureei cu retenția acesteia în sânge.

Dereglarea mecanismelor de diluție și concentrare a urinei

Osmolaritatea urinei definitive variază mult - rinichiul normal elaborează urină cu osmolaritatea între 500- 1400 mOsm-l, ceea ce se numește *normostenurie*.

Hipostenuria (diureza apoasă) este o tulburare a mecanismului de diluție și concentrare a urinei caracterizată prin elaborarea urinei cu o osmolaritate mai mică decât cea a plasmiei.

Izostenuria este o dereglare a mecanismului renal de diluție și concentrare a urinei, caracterizată prin eliminarea urinei definitive cu osmolaritatea egală cu cea a plasmiei sanguine deproteinizate.

Hiperstenuria se caracterizează prin elaborarea urinei cu osmolaritatea peste 1500 mOsm-l și se întâlnește în stările de deshidratare, în diabetul zaharat etc. Această tulburare caracterizează, de obicei, oliguria.

Principalele entități nozologice caracterizate prin tulburarea funcțiilor de bază ale rinichilor sunt: glomerulonefrita, pielonefrita, nefrolitiaza și a. Bolile tractului urinar ce pot influențează funcțiile renale sunt urolitiaza, cistita, uretrita și a.

Glomerulonefrita este o maladie care afectează difuz sau în focar glomerulii ambilor rinichi.

Pielonefrita este o boală inflamatorie microbiană tubulointerstițială ce afectează preponderent sistemul pielo-caliceal.

Cistita este o boală inflamatorie ce afectează mucoasa vezicii urinare, apoi procesul inflamator cuprinde submucoasa și tunica musculară a acesteia. Cistita cronică afectează sfînterele ureterale și orificiul uretral intern ceea ce poate conduce la dereglarea funcției tractului urinar proximal, provocând și menținând pielonefrita.

Uretrita este o boala inflamatorie microbiana localizată la nivelul uretrei.

Insuficiența renală reprezintă sistarea temporară sau persistentă a funcțiilor rinichilor și se caracterizează prin dishomeostazii generale metabolice, hidro-electrolitice, acido-bazice și circulatorii. În funcție de evoluția clinică, insuficiența renală se diferențiază în acută și cronică.

Insuficiența renală acută (IRA)

Etiologia și patogenia IRA Insuficiența renală acută poate fi consecință atât a proceselor patologice renale (cu afecțiunea parenchimului renal), cât și a proceselor patologice extrarenale (prerenale și postrenale).

Dintre factorii etiologici *prerenali* fac parte factorii ce alterează perfuzia renală și consecutiv filtrarea glomerulară, fără a produce (cel puțin inițial) modificări structurale în rinichi. La baza perturbării funcției renale stă, deci, mecanismul ischemic. În cazurile în care hipoperfuzia renală este severă și de lungă durată, pot apărea și leziuni de diferite grade ale parenchimului renal - în acest context la factorii prerenali se asociază și procese patologice intrarenale.

Factorii etiologici *prerenali* ai IRA includ:

- hipovolemia marcată în hemoragii masive, deshidratarea (diaree, voma incoercibilă, fistule digestive, abuz de diuretice, diabetul insipid și zaharat, transpirații abundente, arsuri, hidropizii);

- scăderea debitului cardiac în infarct miocardic acut, embolie pulmonară, miocardite etc;

- afecțiuni vasculare (obstrucție reno-vasculară arterioală sau venoasă);

- vasodilatația severă sistemică în șoc de diferită etiologie, septicemii, tratament cu hipotensive;

- vasoconstricția renală îndelungată în tratamentul cu adrenalină, ergotamină etc.

Factorii etiologici *renali* ai insuficienței renale acute sunt cei cu acțiune nefrotoxică – toxine exogene și endogene. Efectul toxic este funcție directă a concentrației, duratei expoziției și este influențat de factori predispozanți.

Dintre substanțele endogene, care pot produce IRA, menționăm: hemoglobina în liberă circulație, provenită din hemoliză și mioglobina din sânge, provenită din distrucția mușchilor scheletici, se filtrează în glomerul și ulterior se precipită în tubii renali obstruându-i, cristale cu depunere intrarenală (săruri de calciu, oxalați, acid uric) cu același efect.

Acțiunea factorilor *postrenali* ai insuficienței renale acute constă

în obstrucția căilor urinare de un obstacol ce împiedică eliminarea normală a urinei. Din acestea fac parte: tumori, calculi, stenoze, cheaguri de sânge. Mecanismul de bază al producerii IRA în această situație este obstrucția căilor urinare cu creșterea consecutivă a presiunii hidrostatice și reducerea filtrației glomerulare. Obstrucția căilor urinare determină și reflexe vasomotorii prin redistribuirea sângelui intrarenal și ischemie corticală asociată; mecanismul secundar este cel ischemic.

Manifestările insuficienței renale acute.

Principalele sindroame întâlnite în cadrul IRA de orice etiologie sunt: sindromul urinar, umoral și clinic.

Principalele manifestări, care alcătuiesc *sindromul urinar*, sunt tulburările diurezei și ale capacității de diluție și concentrare a urinei.

Sindromul umoral include tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice de diferit grad. Sistarea funcțiilor renale de menținere a constantelor biologice în limite normale, conduce la o serie de dishomeostazii hidroelectrolitice și acido-bazice pe fundalul retenției metaboliților azotați.

Sindromului clinic variază și include dereglări ale funcțiilor vitale.

Disfuncțiile respiratorii sunt reprezentate, în special, de dereglări ale ritmului respirator (respirația Cheyne-Stokes), ale frecvenței și amplitudinii (respirația Kussmaul); pot fi depistate în hiperazotemie și în acidoza metabolică.

Semnele cardiovasculare sunt manifestate prin modificări ale tensiunii arteriale - hipertensiunea arterială în caz de retenție hidrosalină, tulburări de ritm cardiac consecutive diselectrolitemiei sau miocarditei asociate, uneori chiar insuficiența cardiacă.

Semnele digestive se întâlnesc la 50% din pacienți și sunt reprezentate de grețuri, vărsături, diaree, anorexie și, în formele grave, de hematemeză sau melenă, ca o consecință a ulcerelor stresogene.

Semnele neuropsihice, care sunt rezultatul acțiunii substanțelor toxice retenționate, acidozei metabolice sau edemului cerebral, se manifestă prin astenie, cefalee, convulsii tonico-clonice.

Tulburările hematologice sunt reprezentate de anemie, rezultată din scăderea eritropoezei, pe de o parte, și de un anumit grad de hemoliză, pe de altă parte, leucocitoză (chiar și în absența infecțiilor) și trombocitopenie.

Tulburările de hemostază, prezente în mod constant, se datorează unor defecte calitative în funcția plachetelor, deficitului de formare a trombocitelor și perturbărilor în sinteza unor factori de coagulare. Aceste tulburări agravează evoluția IRA prin hemoragii asociate.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală cu manifestări variate.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi acțiunea toxică a substanțelor aromatice reținute în organism, tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza).

Principiile farmacoterapiei afecțiunilor renale

Tratamentul afecțiunilor renale se bazează pe următoarele principii:

- tratamentul etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului bacterian. În acest scop se folosesc chimioterapeuticele antibacteriene;

- tratamentul patogenetic- are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor renale. În scopul micșorării agresiei imune sunt utilizate imunodepresantele, glucocorticoizii și nesteroidale antiinflamatorii,

- tratamentul simptomatic- în cadrul dezvoltării hipertensiunii renale și a edemelor sunt utilizați inhibitori ai enzimei de conversie (captopril), blocantele canalelor de calciu și diuretice.

În cadrul instalării insuficienței renale cronice se efectuează hemodializa.

24. Patologia glandelor endocrine

Fiziopatologia hipofizei

Hipofiza - glandă endocrină situată la baza creierului, alcătuită din doi lobi distincți: lobul anterior (adenohipofiza) și lobul posterior (neurohipofiza): un lob intermediar care există la majoritatea rozătoarelor, la om practic lipsește. Adenohipofiza sintetizează și secretă următorii hormoni: adrenocorticotrop (ACTH), gonadotrop (luteinizant- LH, foliculostimulant- FSH), tireotrop (TSH), prolactina (LTH) și somatotrop (STH). Neurohipofiza nu sintetizează dar numai depozitează vasopresina (ADH) și oxitocina.

Hiposecreția hormonului somatotrop

Etiologia. Hiposecreția hormonului somatotrop are în calitate de factori etiologici diferite procese patologice la nivel hipotalamic și hipofizar: dereglări ale lichvrodinamicii cu hidrocefalie, neuroinfecții, intoxicații, traumatisme, procese tumorale, intervenții chirurgicale sau radioterapia regiunii hipotalamo-hipofizare.

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

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

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

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

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

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

Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop

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

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

Hipo- și hipersecreția hormonului tireostimulant

Hipersecreția TSH este consecință a adenomului bazofil hipofizar. TSH provoacă hiperplazia și stimularea funcției tiroidei (hipertiroidism

secundar). *Hiposecreția TSH* conduce la insuficiența secundară a tiroidei.

Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi

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

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

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

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

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

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

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

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

Fiziopatologia suprarenalelor

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 pornesc de la 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, limfocitopenie, eozinopenie, dereglări reproductive și sexuale.

Cauzele *hiposecreției glucocorticoizilor* pot fi procesele hipotalamice, hipofizare și suprarenaliene. Din afecțiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecții grave (septicemia), tuberculoza, metastaze tumorale, intoxicații, procese autoimune. Se manifestă prin astenie nervoasă și musculară, hipotensiune arterială, colaps, insuficiență cardiovasculară, hiponatriemie și retenție a potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreția ACTH cu hiperpigmentația pielii (în insuficiența primară; în insuficiența secundară și terțiară nivelul ACTH este scăzut), rezistența scăzută la stres, infecții, predispoziția la boli alergice.

Hipo- și hipersecreția aldosteronului

Hiperaldosteronismul poate fi primar și secundar. Hiperaldosteronismul primar este prezent în tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor și se manifestă prin fenomene renale (oliguria și ulterior poliuria), neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) și cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constă în retenția sodiului (hipernatriemie) și pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieșirea din celulă a potasiului cu intrarea în celule a sodiului, provocând hiperhidratare intracelulară, inclusiv și a endoteliocitelor, ceea ce, de rând cu sensibilizarea vaselor față de catecolamine, conduce la îngustarea lumenului vaselor cu hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv hipokaliemiei.

Hiperaldosteronismul secundar este consecutiv hipovolemiilor sau ischemiei rinichilor cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau rezultatul degradării insuficiente a aldosteronului de către ficat și acumularea în exces a acestuia.

Hipoaldosteronismul se întâlnește mai rar și este în relație cu defectele enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, dereglarea mecanis-

melor de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reținerea potasiului și hiperkaliemie, astenie musculară și nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

Hipo- și hipersecreția corticosteroizilor sexuali

Forma congenitală a hipersecreției corticosteroizilor sexuali este cauzată de hiperplazia congenitală a suprarenalelor și se manifestă prin modificarea organelor sexuale la naștere – izosexuală la băieți și heterosexuală la fete. La băieți se manifestă prin testicule mici, penis dezvoltat, pilozitate pronunțată, oprire în creștere. La fete survine pseudohermafroditismul, intersexualitate, hipertrofia clitorisului cu aspect de penis și a labiilor mari, pilozitate pubiană androgenă, voce îngroșată, hirsutism.

Alte forme de hipersecreție sunt cauzate de tumori ale corticosuprarenalelor, hipersecreția ectopică de corticosteroizi sexuali, insuficiența de 21-hidroxilază cu scăderea secreției cortizolului, hipersecreția de ACTH și stimularea sintezei androgenelor. Se manifestă la băieți prin azoospermie (forma feminizantă), atrofie testiculară, iar la fetițe – prin atrofie utero-genitală, lipsa dezvoltării glandelor mamare, amenoree, inversiunea instinctului sexual, virilism, hirsutism.

Fiziopatologia glandei tiroide

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncție tiroidiană cu excesul de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene exagerate (gradul avansat se numește tireotoxicoză). Se disting trei forme de hipertireoză: primară prin afecțiuni primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundare prin afecțiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) și terțiară prin afecțiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului.

Hipertiroidismul reprezintă o consecință a hiperfuncției totale sau a unei părți a glandei tiroide. Entitatea nozologică cea mai frecventă este boala Basedow, care prezintă o hiperfuncție tiroidiană autonomă de natură autoimună. Patogenia constă în stimularea excesivă de natură autoimună a tiroidei independent de adenohipofiză de către anticorpii anti-receptori membranari (receptorii pentru TSH). Consecințele hiperstimulării tiroidiene sunt hiperplazia parenchimatooasă cu infiltrație limfocitară și efectele periferice ale hipertiroidismului.

Tireotoxicoză "artificială" și cea iatrogenă poate fi indusă de consumul excesiv de hormoni tiroidieni (deseori clandestin, în special în scop de slăbire).

Hipertiroidismul de orice origine se manifestă prin dereglări neurologice și psihice, metabolice, cardio-vacsulare.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin decuplarea oxidării și fosforilării în mitocondrii, diminuarea sintezei de ATP, creșterea concentrației de ADP și fosfor anorganic, intensificarea energogenezei și calorigenezei, creșterea metabolismului bazal. Metabolismul glucidic se caracterizează prin activarea fosforilazei hepatice cu intensificarea glicogenolizei, depleția ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei și intensificarea absorbției glucozei din intestin, hiperglicemie. Activarea ciclului pentozofosforic de către hormonii tiroidieni conduce la sinteza de NADPH. Totodată se activează și insulina hepatică, degradarea accelerată a insulinei și deficiența acestui hormon, fapt ce stimulează secreția insulinei, care fiind îndelungată poate epuiza funcțional pancreasul endocrin. Dereglarea metabolismului proteic constă în intensificarea catabolismului proteinelor, bilanț negativ de azot, excreția intensă de azot, potasiu și fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia mușchilor striati, osteoporoză). Dereglarea metabolismului lipidic se manifestă prin sensibilizarea fibrelor simpatice din țesutul adipos cu lipoliză intensă, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiția lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercetonemia, cetonuria.

Manifestările neurogene se traduc prin creșterea excitabilității SNC, a sistemului vegetativ simpatc cu efectele specifice.

Manifestările cardiovasculare constă în creșterea concentrației de beta-adrenoreceptori în cord și hipersensibilizarea organului la acțiunile adrenergice, degradarea hormonilor tiroidieni cu formarea de produși denumiți pseudocatecolamine. Acțiunea cardiotropă a hormonilor tiroidieni constă din suma acțiunii cardiotope pozitive și a efectelor metabolice în miocard – intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării și fosforilării, depleția rezervelor de glicogen și creatinfosfat, sporirea conținutului de acid lactic. În rezultat, survine hiperfuncția cardiacă – tahicardia, creșterea excitabilității, fibrilația atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociație cu dereglările metabolice conduce la degenerescența miocardiocitelor (miocardiostrofie), insuficiența circulatorie cardiogenă. În hipertiroidism crește și tonusul arteriolelor cu hipertensiune arterială.

Semnele clinice cardinale ale hipertiroidismului sunt 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; tahicardia 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, simptome 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.

Din alte simptome fac parte iritabilitatea, comportamentul instabil, tremorul și gesturile stângace, oligohipomenoreea, osteoporoza în special în menopauză, astenia sexuală, impotența și ginecomastia la bărbați, termofobia, setea. Este caracteristic mixedemul pretibial datorat infiltrației edemațioase și inflamatorie a jambei la nivelul crestei tibiale.

Hipotireoidismul

Hipotireoidismul este starea caracterizată prin insuficiența hormonilor tiroidieni și(sau) prin diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotireoidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecțiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carența de iod), secundar (afecțiuni hipofizare cu insuficiența tireotropinei) sau terțiar (afecțiuni hipotalamice cu insuficiența TRH).

Hipotireoidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulți – prin mixedem.

Cretinismul endemic este în relație cu deficitul de iod în solul și apele anumitelor regiuni geografice. De rând cu deficitul de iod în patogenia cretinismului endemic, mai au importanță și unele substanțe exogene cu acțiune tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțe sintetice – tiourea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele etc. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușa, acțiune strumogenă).

Hipotireoidismului la adulți. Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi consecință a distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamentelor, ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerarea iodului radioactiv, tiroidita autoimună, senescența cu scleroza tiroidiană, dereglarea congenitală a hormonogenezei, utilizarea 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.

Hipotiroidismul primar este mai frecvent de origine organică: congenitală și achiziționată – iatrogenie (iod radioactiv, tiroidectomie, radioterapie), autoimună (tiroidita Hashimoto), funcțională congenitală, care se manifestă în perioada adultă, supraîncărcarea organismului cu iod, antitiroidienele de sinteză, litiul.

Patogenia manifestărilor hipotiroidismului ține de deficiența efectelor hormonilor tiroidieni.

Manifestările cutanate constau în infiltrația cutano-mucoasă, mixedem, anasarcă, piele uscată, rece mai ales în regiunea extremităților, edem dur cu degete reci, figură umflată, edemațioasă, rotunjită, pleoape albe și edemațioase, buze violetate cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărâmicioase, păr rar, alopeție, depilație axilară și pubiană, senzație de frig și hipotermie.

Manifestările cardio-vasculare sunt bradicardia, zgomotele cardiace surde, cianoza buzelor, pericardita, megalocardia, microvoltajul cardiac și dereglarea repolarizării miocitelor, ateromele coronariene.

Din manifestările respiratorii fac parte dispnea, hipoventilația alveolară, pleurezia.

Dereglările neuropsihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacții întârziate, pierderea memoriei, somnolență, mișcări lente, sedentarism, indiferență, pasivitate, depresie, psihoze, halucinatorii, diminuarea sexualității, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

Gușa endemică afectează cel puțin 10% din populație din regiunea deficitară de iod. (Se vorbește despre gușa endemică doar în cazul în care este afectată cel puțin 10% din populație). Aceste arealuri geografice nu sunt obligatorii în 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).

Fiziopatologia pancreasului endocrin

Insuficiența insulinică

Insuficiența insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabetul tip I.

Diabetul zaharat tip I este în relație cu deficiența de insulină consecutivă reducerii populației de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamația cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizare specifică exclusivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producătoare de glucagon inflamația lipsește.

Deficitul de insulină provoacă multiple dereglări metabolice cu leziuni severe ale structurilor organismului.

Dereglarea sintezei de glicogen și lipide este manifestarea metabolică primordială și esențială a deficienței de insulină. Acestea sunt în relație cu micșorarea indiciului insulină/glucagon. Consecința este incapacitatea ficatului și mușchilor de a sintetiza glicogen și a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză.

Toleranța redusă la glucoză și hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile și sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului tip I.

Patogenia hiperglicemiei constă în faptul, că în lipsa insulinei receptorii pentru glucoză insulinodependenți de tipul IV din miocite și adipocite rezidă în citoplasmă, nu sunt expuși pe membrana celulară, din care cauză glucoza nu poate fi asimilată de aceste celule pentru sinteza glicogenului și lipidelor.

Patogenia hiperlipidemiei (predominant pe seama lipoproteinelor cu densitate foarte mică și a acizilor grași neesterificați) se explică prin faptul, că în lipsa insulinei lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, neactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite, iar acizii grași nesolicitați sunt transformați în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică. Creșterea concentrației în sânge a acizilor grași neesterificați (hiperlipidemie de transport) este consecința mobilizării intense a lipidelor din țesutul adipos.

Hipercetonemia și cetonuria se datorește concentrației înalte de acizi grași în sânge cu intensificarea beta-oxidării și producției abundente de acetil CoA, care în lipsa insulinei nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpiilor cetonici – acetonă, acidul hidroxibutiric și acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, care se datorește hiperglicemiei înalte și concentrației mari de glucoză în filtratul glomerular, care depășește capacitatea funcțională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria consecutiv polidipsia. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtrației glomerulare, ceșterea permeabilității filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hipercetonemiei.

Angiopatiile diabetice au în patogenie glicozilarea proteinelor – proces propriu DZID, care constă în asocierea nefermentativă a glucozei

la aminogrupurile acizilor aminați cu formarea în peretele vascular a complexilor din glucoză și proteine (cetoaminoproteine). Glicozilarea modifică conformația moleculei de proteină, sarcina electrică, modifică funcția proteinelor, blochează centrul activ. Angiopatiile diabetice afectează atât vasele mici, cât și cele mari.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotică în insuficiența absolută a insulinei, hiperosmolară în deficiența insulinică moderată și lactoacidotică în hipoxie, septicemie, șoc cardiogen. (Supradozarea insulinei se poate solda coma hipoglicemică).

Corecția patogenică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmărește lichidarea deficienței de insulină, rehidratarea și resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic și a rezervelor de glicogen.

Insulinorezistența

Diabetul zaharat tipul II se caracterizează prin disfuncția beta-celulelor pancreatice și rezistența la insulină a majorității țesuturilor – țintă periferice: mușchi scheletici, ficat, rinichi, țesutul adipos.

În insulinorezistență (la persoanele cu diabet tip II) crește considerabil doza de insulină exogenă, care stimulează captarea glucozei de către țesuturi și inhibă producția de glucoză endogenă.

Insulinorezistența reflectă defectul acțiunii insulinei predominant în mușcii scheletici și ficat.

Cauzele majore ale insulinorezistenței mușchilor în stadiul prediabetic sunt: predispoziția genetică, obezitatea și hipoactivitatea fizică.

Obezitatea și lipsa exercițiilor fizice sunt factorii majori, ce contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței. S-a stabilit că exercițiile fizice măresc sensibilitatea la insulină independent de reducerea masei corporale și modificările în compoziția corpului. Astfel, la copiii de la părinți cu diabetul II antrenamentul fizic timp de 6 săptămâni mărește captarea glucozei și sinteza glicogenului, ca urmare a creșterii sensibilității la insulină.

Principiile farmacoterapiei afecțiunilor endocrine

Principiile de bază ale farmacocorecției constau în restabilirea homeostaziei hormonale în organism prin tratamentul substitutiv în cadrul hipofuncției glandei endocrine (hormoni tiroidieni în hipotireoză; administrarea de estrogeni sau androgeni în cadrul hipogonadismului, administrarea insulinei în cadrul diabetului zaharat tip I etc).

În caz de hiperfuncție a glandei endocrine se administrează preparate ce inhibă funcția glandei respective (ex. tireostatice sau tratament cu iod radioactiv - în hipertireoză).

Tratamentul radical presupune înlăturarea chirurgicală a tumorilor hormonproductive.

25. Patologia sistemului nervos central

25.1 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 efortări voluntare, îndreptate spre înlăturarea factorului algezie.

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

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

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

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

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

Durerea rapidă sau primară (ca prototip servește senzația de înțepătură) este bine localizată, imediat resimțită și nu depășește durata aplicării stimulului, produce un reflex de flexiune cu semnificație de apărare. Ea nu este recepționată în majoritatea țesuturilor profunde ale corpului. Această durere se numește *epicritică* și este generată de impulsurile aferente talamo-corticale, care excită neuronii zonei somato-senzoriale ale scoarței cerebrale.

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

Conform etiologiei și patogeniei se determină următoarele forme ale durerii:

- *durerea prin hipoxie-anoxie* (oprirea circulației într-un anumit teritoriu, vasoconstricție, tromboză, embolie, compresiune etc.) este rezultatul excitării receptorilor algogeni din regiunea ischemică de către metaboliții, ce nu pot fi oxidați sau eliminați;

- *durerea prin contracția exagerată a musculaturii netede* (colici biliare, renale, intestinale, spasme musculare etc.);

- *durerea prin inflamație tisulară* – se datorează mediatorilor algogeni generați în focarul inflamator (bradikinina, acidoză metabolică etc.);

- *durerea provocată de substanțe chimice toxice* exogene (ulei de muștar, formaldehidă, etc.);

- *durerea neuropatică* – survine în cazul leziunii căilor senzitive centrale sau periferice.

Un subtip al durerii neuropatice cronice (variante periferică) sunt *cauzalgiiile*, care se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante și spontane de tip arsură (kausis – arsură), care apar în urma leziunilor nervilor periferici, sunt asociate cu modificări vazomotorii, secretorii și trofice și agravate de stimuli emoționali.

Dereglările nocicepției

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

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

Hiperalgezia – este o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creștere a sensibilității față de stimuli subliminari și adesea prin durere spontană. Reprezintă un răspuns dureros excesiv față de un stimul, care în mod normal nu este

nocigen. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat, în leziuni medulare și bulbare, în afecțiuni inflamatorii tegumentare și în leziuni viscerale.

Principiile tratamentului patogenetic antialgezie

Tratamentul durerii acute presupune măsuri de ordin medical sau chirurgical pentru înlăturarea cauzei care a provocat-o. Abordarea simptomatică se face prin analgezice, care pot atenua sau înlătura în mod specific durerea, acționând asupra mecanismelor patogenetice implicate în generarea acestei senzații (administrarea anesteziei locale).

Tratamentul durerii cronice se efectuează ținând cont de mecanismul patogenetic care a provocat-o: lichidarea dezechilibrului dintre aportul și necesitatea în oxigen în caz de insuficiență coronariană, aplicarea antiinflamatoarelor în caz de poliartrită reumatică; aplicarea acupuncturii ca procedeu care ar stimula eliberarea peptidelor opioide endogene.

Analgezicele se încadrează în două categorii principale:

- analgezice opioide- care posedă efect agonist la nivelul receptorilor opioizi;
- analgezicele antipiretice și antiinflamatorii (inhibitori ai ciclooxygenazei).

25.2. Tulburările sensibilității

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

Etiologia dereglărilor sensibilității

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

Tipurile de dereglări de sensibilitate

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

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

- *hipoestezia* – reprezintă scăderea sensibilității cutanate la stimuli specifici (presiunea, atingerea ușoară, căldura sau frigul);
- *anestezia* – absența totală a sensibilității cutanate la aceiași stimuli și în plus la înțepătură;
- *hipoalgezia* – pierderea percepției dureroase;
- *hiperalgezia* – reprezintă un răspuns exagerat la un stimul dureros;
- *dizestezia* – perceperea excitațiilor de căldură printr-o senzație de rece și invers;
- *poliestezia* – o singură senzație algică înglobează multiple senzații – excitații;
- *parestezia* – senzații anormale, percepute sub forma de amorțeli, înțepături, furnicături etc.;
- *algia fantomă* – durere în membrele amputate, ce survin în legătură cu excitarea talamusului optic;
- *cauzalgia* – dureri difuze vegetative fără a le cunoaște cauza.

25.3 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 suprasegmentar, organizat în mai multe etaje: etajul medular, etajul trunchiului cerebral și etajul cortical. Acest sistem implică o axă longitudinală cerebro-spinală ce se întinde de la nivelul cortexului până la motoneuronul medular (*fasciculul piramidal*), care este influențată de către circuitele colaterale (formația reticulară, nucleii extrapiramidali, cerebel și fasciculele care conectează aceste structuri).

Dereglările funcției motorii

Hipokinezia reprezintă o tulburare motorie caracterizată prin limitarea volumului, cantității și vitezei mișcărilor voluntare.

Către hipokinezii se referă pareza (reducerea) și paralizia (abolirea) mișcărilor voluntare.

După mecanismul dezvoltării se deosebesc hipokinezii organice și funcționale. Cele organice se dezvoltă ca rezultat al leziunii neuronilor motorii centrali sau periferici sub acțiunea traumei mecanice, tumorilor

craniene, tulburărilor microcirculatorii, în inflamații, intoxicații, procese degenerative la nivelul sistemului nervos central. Către hipokineziile funcționale se referă hipokineziile psihogene (în isterie) și reflexogene (exces de eferentație inhibitorie).

După gradul de implicare în procesul patologic se deosebesc monoplegii (pareza sau paralizia unei mâini sau a unui picior); hemiplegii (pareza sau paralizia jumătății corpului); paraplegii superioare și inferioare (pareza sau paralizia ambelor mâini sau ambelor picioare); tetraplegii (pareza sau paralizia membrilor superioare și inferioare).

Hiperkinezia reprezintă o tulburare motorie caracterizată prin apariția mișcărilor involuntare cu creșterea volumului, cantității și vitezei mișcărilor voluntare.

Hiperkineziile se manifestă clinic prin convulsii, tremor, mișcări coreice, atetotice, ticuri etc.

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

Convulsiile se 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 cu 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).

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

Corea – se caracterizează prin apariția contracțiilor involuntare a diferitor grupuri de mușchi. Apar în caz de encefalită reumatică, traume craniene, afecțiuni aterosclerotice ale vaselor creierului.

Atetoză – se caracterizează prin apariția mișcărilor involuntare ritmice, mai des a falangelor membrilor superioare și inferioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Badescu M., Ciocoiu M. Compendiu de fiziopatologie specială. Editura Vasiliana, Iași, 2001, 371 p.
2. Barbu R. Fiziopatologie. București. Editura didactică și pedagogică. București 1975, 395 p.
3. Lutan V. Fiziopatologie medicală, vol. I. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, Chișinău, 2002, 508 p.
4. Lutan V. Fiziopatologie medicală, vol. II. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, Chișinău, 2004, 549 p.
5. Stroescu Valentin. Bazele farmacologice ale practicii medicale, editura Medicală, București, 1997, 1322 p.
6. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 457 с.
7. Березнякова А.И. Патология . Харьков, 1985, 264 с.
8. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. Москва, 1995, 750 с.
9. Тюкавина А. И. Патология. Методические указания для студентов заочного отделения фармацевтического факультета. Санкт- Петербург, 2001, 138 с.

Anatol Vişnevschi, dr. , conf. univ.
Stela Todiraş, dr., conf. univ.
Angela Bîtcă, cercetător științific

PATOLOGIE

Sub redacția profesorului universitar
VASILE LUTAN

Manualul este recomandat către editare de
Consiliul Metodic Central al USMF "Nicolae Testemițanu"
(pv nr.6 din 19 mai 2005)

Coli de autor 10,0.

Centrul editorial, UASM
MD-2049, or. Chișinău, str. Mircești, 42
tel.: /373 22/ 432-575
fax: /373 22/ 432-659