

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

«NICOLAE TESTEMIȚANU»

FIZIOPATOLOGIA

bolilor fibrotice

Curs teoretic

Profesorul universitar Vasile Lutan

CHIȘINĂU, 2022

Fizopatologia bolilor fibrotice. Curs teoretic.

Publicație aprobată de Consiliul de Management al Calității a Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» (Procesul verbal din 28 octombrie 2021).

Recenzenți: Stela Todiraș, dr. șt. med., conf. universitar,

Victoria Rotaru, dr. șt. med., conf. universitar.

Se recomandă în calitate de material didactic pentru studenții tuturor programelor de studii medicale superioare.

Autor: Vasile Lutan, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar,

Profesor la catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»

Adnotare. Cursul teoretic conține informații referitor la etiologia, patogenia și starea actuală a principiilor terapeutice a bolilor fibrotice.

Fiziopatologia bolilor fibrotice

Cuprinsul

I. Bolile fibrotice la om	2
II. Fiziopatologia miocardiofibrozei	12
III. Fiziopatologia astmului bronșic	25
IV. Fiziopatologia pneumofibrozei	45
V. Fiziopatologia cirozei hepatice	58
VI. Fiziopatologia nefrosclerozei	76
VII. Fiziopatologia pancreatitei	94
VIII. Fiziopatologia pancreofibrozei	100
IX. Fiziopatologia fibrozei intestinale	114

I. Bolile fibrotice la om. Caracteristica generală

Bolile fibrotice la om (engl., *Human Fibrotic Diseases*) reprezintă o entitate nozologică generică cu etiologie heterogenă și patogenie încă insuficient cunoscută, cu absența markerilor diagnostici cert validați. Bolile fibrotice prezintă o problemă majoră pentru sănătatea omului și serviciul medical în toată lumea prin numărul mare de afectați, handicapați și decedați din cauza lipsei strategiilor terapeutice eficiente. Bolile fibrotice sunt severe, devastatoare și fără tratament eficace aprobat; au tendința de evoluție spre stadiul final al bolii (engl., *end stage diseases*) – insuficiența funcțională a organului și moartea organismului.

Conform statisticii în prezent peste 45% de cazuri letale în țările dezvoltate din Apus sunt cauzate de bolile fibrotice.

Entitățile nozologice concrete incluse în genericul *boala fibrotică* includ următoarele patologii: miocardiofibroza; pneumofibroza ; nefroscleroza ; ciroza ficatului ; pancreofibroza ; fibroza sistemică (sclerodermia), fibroza intestinală.

Bolile fibrotice în orice organ au substratul biologic și molecular comun și legități comune de inițiere, evoluție și rezoluție.

Următoarele postulate sunt în linii generale comune pentru fibroza tuturor organelor.

1. Prototipul fiziologic al fibrozării sunt procesele defensive, protective și regenerative ale țesuturilor la provocările fiziologice (suprasolicitarea funcțională) și patologice (infecții, antigene/autoantigene, injurii, inflamație).

2. Fibrozarea prezintă varianta de răspuns regenerativ inadecvat, exacerb, bazat pe aceleași legități fiziologice ca și procesele reparative, dar care degenerază în proces patologic cu consecințe malefice. Comutarea reacției fiziologice reparative spre reacția patologică de fibrozare depinde de mai multe condiții. În prezent sunt propuse unele explicații ipotetice a acestei dihotomii a reacțiilor biologice:

A) terenul predispozant la fibrozarea patologică: a) susceptibilitatea genetică și epigenetică la agenții fibrotici; b) bătrânețea organismului și celulelor; c) predominarea constituțională a sistemului proinflamator asupra sistemului antiinflamator ; d) predominarea constituțională a sistemului profibrotic asupra sistemului natural endogen antifibrotic ; e) acțiunea repetată și cronică a factorului alterativ; f) inflamația cronică; g) incapacitatea regenerativă a organelor alterate și imposibilitatea regenerării fiziologice.

3. Procesul fibrotic reprezintă patologia țesutului conjunctiv. Țesutul conjunctiv în organism este ubicvitar, prezent în toate organele reprezentat de fibroblast (sau celulele similare) și produsele sintetizate de această celulă. Fiziologic în organe este menținut raportul constant dintre parenchim și țesutul conjunctiv, iar fibrozarea este predominarea în organ a țesutului conjunctiv.

Deoarece sediul țesutului conjunctiv în organ este spațiul interstițial, structura primordial alterată și modificată în procesul de fibrozare este matricea extracelulară – propriu-zis fibrozarea prezintă hipertrofia matricei extracelulare cu modificări calitative a componenței acesteia.

Matricea extracelulară reprezintă structura tisulară interstițială în spațiul dintre celulele parenchimale și elementele stromei (vase sanguine și limfatice, structuri nervoase etc.). Actualmente matricea extracelulară este privită ca o structură morfo-funcțională a organului cu funcții fundamentale: a) formarea carcasului mecanic și arhitecturii tridimensionale specifice a organului; b) integrarea mecanică, biochimică și funcțională a structurilor organului; c) comunicarea intercelulară stromă-parenchim; d) adaptarea organului la diferite regimuri de funcționare; e) protecția organului la acțiunea factorilor nocivi; f) reparația injuriilor organului.

Matricea extracelulară este constituită din celulele țesutului conjunctiv (fibroblastele), fibre și substanța fundametală; tot în matricea extracelulară rezidă capilarele sanguine și limfatice - fiecare celulă parenchimală face contact cu cel puțin un fibroblast și este înconjurată de 2-3 capilare.

Fibroblastul rezident în matricea extracelulară în condiții fiziologice se află în repaus relativ și sintetizează toate elementele matricei, degradează excesul de matrice și asigură *turnover*-ul fiziologic a structurilor extracelulare. Fibroblastele sunt prezente în toate organele: fibroblastele pulmonare, miocardice, renale, celulele stelate hepatice, celulele stelate pancreatice și intestinale.

Fibroblastul sintetizează proteine structurale ale matricei (colagenul, fibronectina, elastina și a.), molecule semnalante și substanța fundamentală. Componentul structural principal al matricei extracelulare este colagenul de diferite tipuri, predominant tipul I și III. Colagenul ancorat la fibroblaste și celulele parenchimale asigură integritatea mecanică a organului, formează structura tridimensională a matricei, arhitectura specifică a organului, asigură conformismul și adaptarea organului la acțiunea forțelor mecanice: *compliance* - deformarea (extinderea) la aplicarea forțelor mecanice și elasticitate – revenirea la forma inițială după deformație. Fibrele colagenice ancorate între ele și la celulele parenchimale și fibroblaste servesc ca transductori a forțelor mecanice din exterior către celule: astfel fibrele colagenice ancorate la integritatea membranare a celulelor parenchimale prin intermediul fibronectinei transmit stimulii mecanici

citoscheletului și ulterior spre nucleu cu resetarea programului genomic, ceea ce finisează cu sinteza moleculelor necesare pentru adaptarea, compensarea sau repararea organului. Relațiile fibro-celulare sunt absolut necesare pentru menținerea viabilității celulelor parenchimale – la dereglarea acestor relații survine apoptoza celulelor parenchimale.

Proprietățile mecanice a matricei extracelulare a organului depind nu numai de conținutul colagenului în interstițiu, dar și de tipul de colagen, diametrul fibrelor și aranjamentul spațial al fibrelor, conexiunea laterală între fibre. Astfel, colagenul I prezintă fibre cu diametrul relativ mare și cu interconecțiuni laterale abundente (*cross-linking*), transformându-se într-o formă extrem de rigidă și stabilă la degradarea enzimatică. Colagenul tip III prezintă fibre cu diametrul mic și practic fără interconecțiuni laterale între fibre, este elastic. Colagenul tip IV este tipul predominant în membranele bazale.

Excesul de colagen în spațiile intercelulare, modificarea raportului dintre tipurile de colagen cu predominarea tipului I, *cross-linking*-ul fibrelor atribuie matricei rigiditate, reduce complianța și elasticitatea, ceea ce limitează conformarea organului la deformațiile mecanice funcționale, limitează diapazonul adaptativ a organului la diferite regimuri de activitate. În special aceasta se referă la organele cu structură variabilă pe parcursul ciclului funcțional (cordul: ciclul sistola-diaștola).

Fibroblastul sintetizează și proteine non-structurale: molecule semnalante (factori de creștere – factorul transformant de creștere (TGF- β 1), *insuline-like growth factor* (IGF), factorul de creștere a țesutului conjunctiv (CTGF), factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorul de creștere a fibroblastului (FGF), citokine proinflamatoare (interleuchine, TNF-alfa), chemochine, Ang II, aldosteronul, enzime degradante a matricei (metaloproteinazele matriceale, MMP), inhibitorii metaloproteinazelor (IMMP), proteine cu funcție de receptori-liganzi.

Proteoglicanele și glucozaminoglicanele de asemenea sintetizate de fibroblaste formează substanța fundamentală, mediul difuzional al matricei extracelulare, care asigură relațiile paracrine intercelulare, menținerea parametrilor fizico-chimici și biochimici a matricei, stochează molecule reglatoare, electroliți, mențin apa și presiunea osmotică.

Volumul matricei extracelulare a organului este o valoare constantă, care poate fi măsurată direct în biopsatul țesutului sau prin imaginea cu rezonanță magnetică, ceea ce permite cuantificarea depunerilor difuze de collagen în țesut și monitorizarea dinamicii procesului de fibrozare.

4. Startul procesului de fibrozare este alterația sau inflamația organului; *trigger*-ii moleculari a procesului de fibrozare sunt generați de celulele parenchimale alterate - moleculele lezionale (DAMP), moleculele patogene (PAMP) din componența xenobionților, citochinele proinflamatoare secretate de celulele inflamatoare (mastocite, macrofage, neutrofile, limfocite, plachete - IL-1,2,6, TNF-alfa și a.), factori chemochinetici, factorii de creștere (*transforming growth factor*, TGF-beta1, *conjunctive tissue growth factor*, CTGF, *fibroblast growth factor*, FGF, *platelet derived growth factor*, PDGF), factorii neurogeni, hormonal și umorali (catecolaminele, angiotensina II, aldosteronul, endotelina 1).

5. *Trigger*-ii moleculari primari a procesului de fibrozare exercită efecte pleiotrope:

a) factorii de creștere prin căi semnalante intracelulare activează fibroblastele rezidente în organe și le transformă în fenotip activ – miofibroblaste; b) chemochinele recrutează fibroblastele medulare circulante în sânge și activează fibroblastele imigrate în miofibroblaste; c) factorii de creștere provoacă trans-diferențierea endoteliocitelor locale din organul afectat în miofibroblaste (*endothelial-mezenchymal transition*, EndMT) și trans-diferențierea epiteliocitelor locale în organul alterat în miofibroblaste (*epithelial-mezenchymal transition*, EMT). Rezultatul final al acestor procese este acumularea în organul afectat a populației numeroase de fibroblaste active – miofibroblaste.

6. Activarea fibroblastelor de către factorii de creștere (factorul major – TGF-beta1) are loc prin intermediul receptorilor membranari și căile de semnalare intracelulare. Există câteva căi de semnalare intracelulară bine studiate, care potențial pot fi modulate medicamentos pentru corecția procesului de fibrozare.

Calea de demarare a răspunsului fibrotic inițiată de TGF- β este critică și se efectuează prin două variante. Calea canonică începe de la interacțiunea TGF-beta cu receptorul specific de pe membrana fibroblastului TGF β RII și continuă cu activarea factorilor intracelulari Smad2 și Smad3, care se

complexează cu Co-Smad4 și sunt translocați spre nucleu, unde reglează transcripția genelor responsabile de expresia sintezei colagenului $\alpha 1$ și $\alpha 2$. Există și căi de semnalare necanonice a TGF-beta de asemenea cu răspuns fibrotic. Altă cale de inițiere a fibrozei este citochina/factorul de creștere derivat din trombocite. Importanța acestor căi patogenetice este recunoscută și în prezent elaborarea remediilor antifibrotice sunt ațintite asupra TGF-beta și Smad3.

Expresia proteinei transcripționale c-JUN crește în majoritatea bolilor fibrotice, iar inducția c-Jun la șoareci rezultă fibroza multiplelor organe. Aceasta indică, că bolile fibrotice au un mecanism comun patogenetic, care converge la inducția c-Jun. Respectiv, și strategia terapeutică comună trebuie să fie ațintită asupra acestui mecanism. Inducția experimentală a c-JUN pe șoareci este utilizată ca model de testare a medicamentelor antifibrotice.

Rezultatul final al activării fibroblastelor este trans-diferențierea în miofibroblast.

7. Miofibroblastul este celula-cheie a procesului reparativ și de fibrozare în toate organele.

Provenite din fibroblastele aflate în repaus, miofibroblastele acaparează proprietăți noi: a) expresează fibrele actinice a miocitelor netede (*alfa-smooth muscle actine*), care le atribuie motilitate și capacitate de migrare în spațiul intercelular și pe cale sistemică; b) proliferază intens cu formarea de populații numeroase; c) se activează sinteza de colagen, ceea ce conduce la acumularea excesivă a matricei; d) are loc comutarea sintezei de la colagenul III la colagenul I cu proprietăți mecanice mai dure, ceea ce asigură țesutului rezistență la forțele mecanice; e) sintetizează factori de creștere (factorul major - TGF-beta), care prin acțiune paracrină activează și implică în proces fibroblastele vecine, provoacă trans-diferențierea endoteliocitelor și epitelocitelor în miofibroblaste, ceea ce conduce la expansia procesului de fibrozare; f) expresează autoreceptori pentru factorii de creștere și prin efect autocrin reacționează cu stimulii proprii – are loc autoactivarea miofibroblastului - procesul de fibrozare devine autocatalitic, perpetuu, care poate fi întrerupt doar prin sistarea injuriei sau inflamației; g) expresează sintezele colagenice și inhibitorii metaloproteinazelor matriceale, ceea ce conduce la acumularea colagenului; h) sintetizează chemochine, care recrutează în organ fibroblastele medulare circulante în sânge și celulele inflamatoare din circulație

(monocite/macrofage, limfocite, leucocite polimorfonucleare), care mențin procesul de inflamație, ce va continua patogenic procesul de fibrozare.

8. Procesul inflamator/fibrotic demarat de miofibroblaste poate urma două căi.

Primul scenariu este reparația fiziologică. La acțiunea de scurtă durată a factorului nociv cu alterația moderată a organului, cu inflamație moderată subclinică organele restituie defectul cu celule parenchimale sau substituie defectul cu matrice (țesut conjunctiv), iar procesul reparativ este stopat. Trei momente patogenetice opresc procesul de reparație/fibrozare: înlăturarea factorului nociv, restabilirea integrității organului și sistarea inflamației – aceste procese provoacă apoptoza miofibroblastelor, revenirea fibroblastelor la starea de repaus – diminuează sinteza colagenului, iar surplusul este degradat de metaloproteinazele matriceale - în rezultat se restabilește homeostazia matricei extracelulare.

Al doilea scenariu este procesul de fibrozare a organului. Condițiile, care transformă procesul reparativ fiziologic în proces fibrotic sunt următoarele: acțiunea îndelungată, repetată sau perpetuă a factorului nociv; injuriile vaste cu epuizarea regenerării fiziologice și reducerea parenchimului organului; menținerea îndelungată a inflamației; activarea perpetuă a fibroblastelor și a producției de matrice extracelulară – în rezultat are loc hipertrofia matricei extracelulare și substituirea parenchimului specific cu țesut conjunctiv (fibroblaste, colagen).

Astfel fibrozarea organului reprezintă proces reparativ excesiv, inadecvat, maladaptiv. Factorii de risc, care transformă reacția fiziologică reparativă în proces patologic sunt predispoziția ereditară - predominarea proceselor proinflamatoare asupra celor antiinflamatoare, predominarea programelor profibrotice (TGF-beta1) asupra celor anti-fibrotice (IGF și a.), potențial regenerativ redus a organului.

9. Homeostazia matricei extracelulare este menținută și de sistemul natural endogen antifibrotic, reprezentat de mediatorii antifibrotici. Din mediatorii antifibrotici fac parte: *insulin-like growth factor* IGF, *hepatic growth factor* HGF, interferonul IFN-gama, *IL-10*, *Peroxisome proliferation-activated receptor gamma-γ*. Practic toți mediatorii antifibrotici inhibă efectele principalului mediator profibrotic -TGF-beta. Or procesul fibrotic reprezintă discordanța dintre procesele fibrotice și anti-fibrotice.

10. Modificarea matricei în procesul de fibrozare. Miofibroblastele activate remodelează matricea extracelulară prin secreția abundentă de colagen I cu proprietăți dure, cu interconexiuni laterale (*cross-linking*), refractar la acțiunea enzimelor colagenolitice, are loc ruperea conexiunilor și dereglarea interrelațiilor matrice- parenchim. Aceasta conduce și la remodelarea parenchimului: survine apoptoza/necroza celulelor parenchimale, citopenia, colapsul parenchimului, substituirea parenchimului cu matrice. În final remodelarea modifică structura, arhitectura și funcția organului.

11. Particularitățile specifice de organ a procesului de fibrozare. Procesul patologic în orice organ în debut poartă caractere specifice nozologice în funcție de specificul etiologic, iar în stadiul final pierde caracterele specifice și se transformă în sindrom nespecific – boala fibrotică, care conduce la stadiul final al bolii – insuficiența organului.

Astfel, fibrozarea cordului poate fi cauzată de ischemie (infarct), inflamație, suprasolicitarea cu presiune (hipertensiunea sistemică) sau cu volum (valvulopatii); pneumofibroza este provocată de nocivitățile inhalate, inflamația interstițială, extinderea mecanică (bronhospasm și emfizem), infecțiile respiratorii; ciroza ficatului are drept cauze infecțiile hepatotrope (virusii hepatitei), congestia, colestaza, alcoolul, dismetabolisme; factorii etiologici pentru pancreofibroza sunt suprasolicitarea secretorie, alcoolul, obturarea ducturilor pancreatice, activarea intraglandulară a enzimelor; glomeruloscleroza este declanșată de glomerulonefrite, hipertensiunea arterială sistemică, sindromul nefrotic; fibroza intestinală este finalul bolii inflamatoare a intestinului.

Patogenia dereglărilor funcțiilor organelor supuse procesului de fibrozare de asemenea poartă caracter specific pentru fiecare organ și depinde de structurile afectate.

Fibrozarea pulmonilor conduce la îngroșarea barierei alveolo-capilare și reducerea difuziei gazelor, sclerozarea și reducerea vasculaturii circuitului mic cu hipertensiune pulmonară precapilară și consecutiv la cord pulmonar cronic; reducerea alveolelor și a capacității difuzionale; fibrozarea bronhiolilor cu sindrom astmatic. Rezultatul final este insuficiența respiratorie mixtă ventilatorie, difuzională și perfuzională.

În ficatul cirozat are loc fibrozarea spațiilor interstițiale Disse, capilarizarea sinusoidelor, șuntarea arteriolo-venulară și porto-venulară; sclerozarea ducturilor biliare intrahepatice și colestaza – în sumă survine insuficiența hepatică de șunt și insuficiența hepatocelulară.

Fibrozarea pancreasului se caracterizează prin reducerea parenchimului acinar; reducerea populației celulelor insulare; blocul efuziei secreției cu hipertensiune intraductală, autoactivarea intraglandulară a enzimelor pancreatice – în final survine insuficiența exocrină pancreatică cu maldigestie și malabsorbție, insuficiența insulară cu diabet zaharat insulinodependent, eventual – autoliza glandei.

Miocardiofibroza se manifestă prin hipertrofia și creșterea rigidității matricei extracelulare, reducerea complianței și elasticității peretelui ventricular cu insuficiență cardiacă diastolică; aritmogeneză cardiacă – fibrilații, bloc.

Fibrozarea rinichilor se caracterizează prin glomeruloscleroză cu reducerea glomerulilor funcționali și a ratei de filtrație, creșterea permeabilității filtrului renal și sindromul nefrotic; amputarea nefronilor - debransarea glomerulilor de la tubii renali; fibroza tubular-interstițială cu finalul în insuficiență renală.

Fibrozarea intestinului rezultă în stricturi și perforații intestinale, maldigestie și malabsorbție.

În final fibrozarea rezultă cu stadiul final al bolii – sindromul insuficienței funcționale a organului.

12. Strategiile terapeutice a bolilor fibrotice. Procesul fibrotic la etapa finală devine autoprogresant, ireversibil și puțin responsiv la terapia antifibrotică actual utilizată - unicul remediu eficient rămâne transplantul de organ. De aici reiese sarcina majoră a medicului – profilaxia bolilor cu finalitate în fibroză, înlăturarea factorului etiologic, reducerea injuriilor și inflamației, stoparea sau, cel puțin, încetinirea procesului de fibrozare, stimularea procesului de degradare a matricei, stimularea procesului regenerativ.

Strategiile terapeutice a bolii fibrotice reies din cunoașterea etiologiei și patogeniei procesului de fibrozare. Deoarece în formele idiopatice cauza rămâne necunoscută sau rezidă în ereditate sau predispoziția constituțională, accentul se pune pe terapia patogenetică.

Caracterul stereotip a mecanismelor patogenetice în diferite organe deschide și strategii terapeutice comune pentru corecția procesului de fibrozare:

- a. înlăturarea factorului patogen, limitarea injuriilor;
- b. înlăturarea factorilor flogogeni, sistarea procesului inflamator;
- c. antagonizarea efectelor mediatorilor fibrogenetici;
- d. inhibiția căilor semnalante intracelulare a factorilor fibrogenetici;
- e. activarea mecanismelor endogene antifibrotice;
- f. stimularea proceselor de regenerare a parenchimului alterat.

Actualmente elaborarea strategiilor terapiei patogenetice a bolilor fibrotice este la etapa experimentală pe modelele de fibroză la animale, iar extrapolarea în clinică nu a ajuns la faza de implementare largă, parțial din cauza, că efectele terapeutice experimentale nu au confirmat eficacitatea în clinică, parțial din cauza toxicității și reacțiilor adverse a remediilor antifibrotice testate în laborator. Din această cauză remediile aprobate și acceptate în clinică rămân antiinflamatoarele și imunosupresivele cu rezultate terapeutice ambigue și reacții adverse severe.

II. Fizioparologia miocardiofibrozei

Fibroza cordului (miocardului) clasic este definită ca creșterea abundentă a țesutului conjunctiv în miocard. Clinic fibroza cordului se consideră finalitatea bolilor cardio-vasculare.

Noțiunea de fibroza miocardică a fost propusă în anul 1957 de către patomorfologul E.G. Philpot; anterior, în anul 1953 a fost propusă noțiunea de matrice extracelulară a miocardului. Ambele noțiuni au avut un impact esențial asupra evoluției conceptului de fibroză miocardică.

Factorul patogenetic principal al fibrozei este sinteza și acumularea în cord a excesului de țesut conjunctiv în rezultatul dizechilibrului dintre sinteza și degradarea colagenului.

Conform datelor *Asociației americane de cardiologie* cca 6 milioane de americani suferă de insuficiență cardiacă în asociație cu fibroza cordului, însă istoric fibroza cardiacă nu a fost recunoscută ca

factor patogenetic al insuficienței cardiace și nu a fost ținta terapiei insuficienței cardiace. În prezent se consideră, că fibroza este factor patogenetic-cheie a insuficienței cardiace, iar terapia directă a fibrozei cardiace va reduce progresia patologiilor cardiace și incidența letalității.

Fibroza cordului este o consecință frecventă a patologiilor cardiace – infarctului miocardic, valvulopatiilor, stenoării orificiilor intracardiace, miocarditelor și a patologiilor extracardiace - hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, sindromul metabolic și a.

Interesul crescut a științei și practcei medicale față de fibroza cardiacă este dictat de câteva momente esențiale.

1. Conform OMS 1/3 din decesele total înregistrate sunt cauzate de bolile cardio-vasculare (în Rusia – 2/3).
2. În bolile cardiovasculare cu incidență nozologică predominantă (boala hipertensivă, stenoza orificiilor cardiace, valvulopatiile) anume fibroza cardiacă este recunoscută ca factor major al complicațiilor și riscului progresării bolilor și a decesului.
3. În conformitate cu conceptul actual despre rolul patogenetic în procesul de fibrozare a factorilor neuro-hormonali (sistemul simpato-adrenal, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, aldosteronul, endotelinele) fibroza apărută inițial într-un organ (miocard, rinichi, pulmoni) provoacă fibrozarea organelor distanțate și astfel conduce la generalizarea procesului de fibrozare.
4. Reieșind din rolul patogenetic al fibrozei în progresarea bolilor cardiace și complicațiilor acestora, fibroza devine ținta concretă de prima linie a terapiei bolilor cordului, ceea ce dictează necesitatea elaborării remediilor antifibrotice.
5. Fibroza miocardică cuprinde toate structurile cordului: ventriculile, atriile, septul interventricular, mușchii papilari cu dereglări hemodinamice intracardiace și aritmii (insuficiența relativă a valvelor, fibrilația atrială și ventriculară, tahicardia ectopică și a.).
6. În prezent este recunoscut faptul, că fibroza cardiacă este factroul determinant al rezoluției nefavorabile a bolilor cardio-vasculare și insuficienței cardiace. În acest context evidențierea și

monitorizarea procesului de fibrozare, terapia antifibrotică este unica cale de reducere a consecințelor fatale a bolilor cardiace.

7. La etapa actuală a medicinei fibroza cardiacă este refractară (sau puțin responsivă) la terapia antifibrotică; obiectivul real al terapiei procesului fibrotic este nu regresia fibrozei, ci cel puțin încetinirea sau sistarea progresiei.
8. Importanța patogenetică a fibrozei miocardului în bolile cardio-vasculare dictează necesitatea elaborării remediilor eficiente antifibrotice.

Fibrozarea miocardului reprezintă proces patologic în țesutul conjunctiv al miocardului localizat în matricea extracelulară miocardică. În esență fibrozarea prezintă creșterea excesivă a țesutului conjunctiv, hipertrofia matricei extracelulare. În acest context un imbold cognitiv și de cercetare a fost elaborarea conceptului nou de matrice extracelulară a miocardului, care a înlocuit vechiul concept despre «spațiul interstițial» ca o cavitate amorfă umplută cu substanță fundamentală, care servește doar pentru relații difuzionale .

Matricea extracelulară a cordului (*extracellular matrix*, ECM), care umple spațiile intercelulare, posedă funcție de suport mecanic, formează arhitectura specifică a organului, efectuează comunicarea intercelulară mecanică și difuzională, comunicarea capilar-celulare.

Matricea extracelulară reprezintă o «țesătură» perfect organizată din fibre inter-asociate într-o structură complexă tridimensională ancorată la celulele parenchimale și mezenchimale. În matricea extracelulară rezidă celulele mezenchimale rezidente (fibroblaste, pericite, mastocite, celulele dendritice, macrofage, limfocite etc.), capilarele sanguine și limfatice - fiecare cardiomiocit face contact cu cel puțin un fibroblast și este înconjurat de 2-3 capilare. Spațiul intercelular și interfibrilar este umplut cu substanța fundamentală, care reprezintă mediul difuzional și asigură relațiile umorale paracrine intercelulare.

Matricea extracelulară participă la toate procesele din miocard: sistola-diastola, reacțiile adaptative, compensatorii și protectiv/reparative. Or matricea extracelulară și miocardul funcțional formează un complex unic morfo-funcțional al cordului și, respectiv, procesele patologice în cord trebuie privite ca

reacție complexă parenchimal-mezenchimală. Or și corecția sau tratamentul proceselor patologice în cord trebuie ațintite asupra acestor două structuri.

Celula-rezidentă principală, care «țese» matricea extracelulară este fibroblastul. Fibroblastul în condiții fiziologice se află în stare de repaus relativ și asigură *turnover*-ul bazal și homeostazia matricei extracelulare prin sinteza și degradarea fibrelor matriceale (colagenul, elastina, fibronectina etc.) și substanței fundamentale (glucozoaminoglicanele). Colagenul din matricea extracelulară este reprezentat predominant de tipul I și III, care asigură proprietățile mecanice ale cordului: rezistența la forțele mecanice, plasticitate, complianță și elasticitate. În miocard predomină colagenul tip I (>50%), tip III (10 - 45%) și restul – alte tipuri de colagen. Colagenul fibrilar tip I și III include trei lanțuri peptidice răsucite, care formează o superspirală. Structura spiralizată asigură colagenului două proprietăți importante: complianță prin întinderea spiralei, rezistență mecanică la supraextindere și elasticitate prin revenirea după deformare la forma spiralizată.

Fibrele colagenice sunt ancorate între ele și la miocardiocite și fibroblaste și servesc ca transductori a forțelor mecanice spre miocardiocite. Astfel ancorate la integritatea membranelor a cardiomiocitului fibrele de colagen prin fibronectină transmit stimulii mecanici din exterior citoscheletului și ulterior spre nucleu cu resetarea programului genomic, care finisează cu expresia genelor actinei și miozinei și hipertrofia cardiomiocitului. La fel stimulii mecanici aplicați cordului prin fibrele de colagen sunt transmise fibroblastului, ceea ce provoacă resetarea genomică a fibroblastului, trans-diferențierea și transformarea în miofibroblast, expresia genelor colagenului și hipertrofia matricei extracelulare (fibrozarea). Or stimulii fiziologici și patogeni antrenează în proces concomitent parenchimul și structurile mezenchimale.

Proprietățile mecanice a matricei extracelulare a miocardului depind nu numai de conținutul colagenului în miocard, dar și de tipul de colagen, diametrul fibrelor și aranjamentul spațial al fibrelor, conexiunea laterală între fibre. Astfel, colagenul I prezintă fibre cu diametrul mare și cu interconecțiuni laterale abundente, este rigid; colagenul tip III prezintă fibre cu diametrul mic și practic fără interconecțiuni laterale între fibre, este elastic. Alt factor important este capacitatea colagenului de a forma legături

covalente laterale între fibre (*cross-linking*) și transformarea într-o formă extrem de rigidă și stabilă la degradarea enzimatică.

Excesul de colagen în spațiile intercelulare, modificarea raportului dintre tipurile de colagen cu predominarea tipului I, *cross-linking*-ul fibrelor atribuie matricei rigiditate, reduce complianța și elasticitatea, ceea ce limitează extinderea ventriculilor în diastolă, reduce umplerea diastolică și eventual conduce la insuficiență cardiacă diastolică (forma clinică – insuficiența cardiacă cu păstrarea fracției de ejeție).

Fibroblastele sintetizează un spectru larg de molecule semnalante cu importanță crucială în patogenia fibrozei: factori de creștere - factorul transformant de creștere (*transforming growth factor*, TGF- β 1), factorul de creștere asemănător cu insulina (*insuline-like growth factor*, IGF), factorul de creștere a țesutului conjunctiv (*connective tissue growth factor*, CTGF), factorul de creștere a fibroblastului (*fibroblast growth factor*, FGF), factorul de creștere derivat din trombocite (*Platelet-derived growth factor*, PDGF), citochine proinflamatoare, chemochine. Enzimele sintetizante și degradante a matricei (metaloproteinazele matriceale, MMP), inhibitorii metaloproteinazelor (IMMP) asigură *turnover*-ul fiziologic al matricei și menținerea homeostatică a raportului sintezei/degradării componentelor matriceale.

Fibroblastele activate secretă citochine proinflamatoare, chemochine, care recrutează fibroblastele și celulele inflamatoare din circulație cu inițierea reacției inflamatoare.

Volumul matricei extracelulare a miocardului este o valoare constantă, care poate fi măsurată direct în biopsatul endomiocardial sau prin imaginea cu rezonanță magnetică, cea ce permite cuantificarea depunerilor difuze de collagen în țesut și monitorizarea dinamicii procesului de fibrozare.

Etiologia fibrozei miocardului

Fibroza miocardului este proces patologic secundar patologiei cardio-vasculare și este provocată de aceleași cauze conform următoarelor scenarii patogenetice.

1. Fibroza reparativă. Factorii alterativi, care provoacă distrofia, apoptoza, necroza miocardiocitelor (infarctul miocardic) – consecutiv alterației survine regenerarea substituitivă a țesutului

conjunctiv cu formarea cicatricei, care suplinește defectul structural și asigură integritatea peretelui ventriculilor; această variantă este fibroza reparativă în focar, fibroza substituitivă. În organele cu potențial regenerativ pierderea parenchimului este restituită cu țesut similar; în miocard, care post-natal pierde capacitatea proliferativă, defectul poate fi supliniț doar cu țesut conjunctiv. Acest tip de fibrozare reparativă are caracter protectiv de păstrare a integrității organului, iar terapia antifibrotică sau degradarea spontană a colagenului conduce la reducția cicatricei, dilatarea peretelui cardiac (anevrism), ruperea peretelui cu hemoragie intrapericardiacă (tamponada cordului).

2. Fibroza inflamatoare. Factorii inflamatori, care provoacă miocardite provoacă proliferarea țesutului mezenchimal cu fibrozare difuză interstițială. Terapia etiotropă și antiinflamatoare reduce proliferarea inflamatoare și provoacă regresia fibrozei.
3. Fibroza adaptativă, compensatorie. Factorii hemodinamici (stresul hemodinamic), care provoacă suprasolicitarea cordului cu presiune (boala hipertensivă, stenoza orificiilor cardiace) sau cu volum (valvulopatiile) sunt cele mai frecvente cauze a fibrozei cardiace. Fibroza cardiacă provocată de stresul hemodinamic este difuză, interstițială, inițial fără pierderea miocardiocitelor, prezintă reacția fiziologică a cordului la stresul mecanic și are inițial semnificație adaptativă – din această cauză este denumită fibroză reactivă, compensatorie. Semnificația compensatorie a fibrozei reactive constă în faptul, că consolidarea matricei extracelulare păstrează integritatea miocardului expus acțiunii forțelor mecanice – stresului parietal hemodinamic. Persistența îndelungată a stresului hemodinamic conduce la progresarea fibrozării, îngroșarea excesivă a matricei extracelulare, care la un anumit grad de evoluție devine rigidă, maladaptativă, conduce la dereglarea ciclului cardiac, în special a diastolei cu decompensare și insuficiență cardiacă diastolică.

Patogenia fibrozei cardiace reactive

Fibroza cardiacă reactivă este cea mai frecventă formă și factor patogenetic important în progresia și rezoluția nefavorabilă a bolilor cardio-vasculare.

Patogenia fibrozei reactive a cordului este în relație cu remodelarea cordului: remodelarea miocardului (sincitiului miocardial) și remodelarea matricei extracelulare a cordului. La baza remodelării structurilor cordului stă plasticitatea cardiomiocitului și plasticitatea fibroblastului – celei principale a matricei extracelulare.

Plasticitatea cardiomiocitului constă în modificarea fenotipului celular și structurii conform exigențelor funcționale și este efectuată în mod diferit: în perioada antenatală (și în câteva săptămâni post-natale) cardiomiocitele au capacitatea de proliferare, ceea ce asigură dezvoltarea ontogenetică a cordului; pe parcursul ontogenezei post-natale cardiomiocitele pierd ireversibil capacitatea de proliferare și efectuează plasticitatea doar prin hipertrofie celulară (se consideră, că stimulii, care ante-natal provoacă proliferarea cardiomiocitelor, post-natal provoacă doar resetarea genomică în direcția hipertrofiei intracelulare).

Plasticitatea fibroblastului reprezintă modificarea fenotipului celular și funcției conform exigențelor parenchimului modificat și se efectuează pe tot parcursul dezvoltării ontogenetice (atât ante-natal, cât și post-natal) prin proliferarea și trans-diferențierea fibroblastului în miofibroblast.

Miofibroblastul este celula promotoare a miocardiosclerozei, care prin resetare genomică acaparează proprietăți fenotipice noi: a) activarea și ieșirea din stare de repaus relativ; b) proliferarea cu creșterea populației de miofibroblaste; c) expresia fibrelor musculare netede (*alfa-smooth muscle actin*), ceea ce atribuie miofibroblastelor motilitate și capacitatea de migrare interstițială; d) sinteza de factori de creștere – mediatori profibrotici cu autoactivarea autocrină și activarea paracrină a fibroblastelor limitrofe cu generalizarea intraorganică și perpetuarea procesului de fibrozare; e) secreția de chemochine și recrutarea celulelor circulante (fibroblaste); f) procesul final - intensificarea sintezei colagenului I în schimbul colagenului III, acumularea excesivă a colagenului cu modificarea proprietăților matricei extracelulare. Or în esență fibrozarea cardiacă prezintă hipertrofia matricei extracelulare.

Inițial fibrozarea reactivă are caracter compensator/protectiv. Esența compensatorie a hipertrofiei matricei extracelulare în hiperfuncția cordului constă în menținerea structurii miocardului în condiții de suprasolicitare cu forțe mecanice. Fiziologic rezistența mecanică proprie sincitiului miocardic este limitată în anumit diapazon de extindere. Astfel, umplerea tele-diastolică a ventriculilor în repaus este de cca 140 ml de sânge; în condiții de suprasolicitare cu volum în valvulopatii umplerea diastolocă poate crește până la 180

ml, iar lungimea sarcomerilor crește de la 2,2 μm cu cca 25% - în acest diapazon de alungire a sarcomerilor forța de contracție a ventriculului crește linear – legea Frank-Starling. La depășirea lungimii optime a sarcomerilor are loc decuplarea filamentelor de actină și miozină cu scăderea forței de contracție (restricțiile legii Frank-Starling). În aceste condiții limitarea extinderii și păstrarea lungimii optime a sarcomerilor, și respectiv a competenței funcționale a miocardului, poate fi asigurată doar de carcasul conjunctiv interstițial al cordului, care se opune supraextinderii miocardiocitelor. Aceleași procese se desfășoară și în suprasolicitarea cordului cu presiune – s-a constatat, că și în acest caz funcționează legea Frank-Starling.

Conform funcției se disting trei paterne structurale a cordului: eutrofia – structura, care asigură funcția organului în regim fiziologic; hipertrofia – structura, care asigură hiperfuncția organului la suprasolicitare; hipotrofia – structura în regim hipofuncțional (de ex., hipotrofia senilă). Aceste trei paterne se dezvoltă paralel în parenchim și matricea extracelulară: astfel procesele din cord trebuie privite nu în evoluție consecutivă (cum se considera anterior – inițial hipertrofia miocardului, iar consecutiv – fibroza cordului), ci în evoluție paralelă - concomitent se dezvoltă hipertrofia miocardului și hipertrofia matricei extracelulare - fibroza reactivă interstițială. Or fibroza reactivă a miocardului prezintă *de facto* hipertrofia matricei extracelulare paralel cu hipertrofia miocardului.

În acest context fibrozarea reactivă interstițială a cordului, care anterior era definită ca proces patologic trebuie acceptată ca proces compensator/protectiv - hipertrofia compensatorie a matricei, care asigură integritatea și funcția miocardului hipertrofiat.

Fibroza reactivă își păstrează caracterul compensator/protectiv doar până la un grad cantitativ rezonabil. La etapele avansate procesul de fibrozare și hipertrofie a matricei extracelulare devine maladadaptativ și un factor restrictiv pentru umplerea diastolică a ventriculilor cu insuficiență cardiacă diastolică.

Deoarece fibroza este proces paralel hipertrofiei miocardului terapia fibrozei este inseparabilă de corecția hemodinamice și înlăturarea cauzelor, care au condus la hiperfuncție și hipertrofia miocardului (normalizarea tensiunii arteriale, plastica orificiilor și valvelor cardiace și a.).

Patogenia procesului fibrotic în miocard poate fi divizat în câteva faze: faza de inițiere, faza efectoare, faza amplificantă și faza finală.

Faza de inițiere reprezintă activarea fibroblastului în stare de repaus și trans-diferențierea în fenotip celular activ – miofibroblast. Fibroza cardiacă reactivă demarează consecutiv acțiunii factorilor declanșatori: stimularea cordului cu volum sau presiune în valvulopatii, stenoza orificiilor cardiace, hipertensiune arterială. Factorii declanșatori activează fibroblastele cu trans-diferențierea în miofibroblast. Factorul activator principal este factorul de creștere TGF-beta1 secretat de celulele mezenchimale, iar ulterior și de miofibroblaste, care activează pe cale paracrină alte fibroblaste, iar pe cale autocrină se autoactivează - astfel procesul devine autocatalitic și autoprogresant.

Al doilea val activator al fibrozării sunt mediatorii locali eliberați de celulele mezenchimale activate - histiocite, macrofage, mastocite - factori de creștere, citokine, sistemul intracardiac renină-angiotensină-aldosteron (angiotensina II, aldosteronul), microARN, galectina, endotelina 1, care pe cale autocrină autoamplifică reacția celulelor mezenchimale, iar pe cale paracrină mențin fibroblastele cardiace în stare activă – astfel are loc activarea secundară continuă a fibroblastelor.

A treia cale de activare a fibroblastelor cardiace sunt factorii extracardiaci neuro-hormonali și umorali suscitați de dereglările hemodinamice sistemice: activarea simpato-adrenală (epinefrina, norepinefrina), activarea sistemului renină-angiotensină (Ang II, aldosteronul), disfuncția endotelială (endotelina I), care de asemenea activează fibroblastele și promovează fibrozarea.

Faza efectoare este realizată de fibroblastul activat – miofibroblastul. Toate căile activatoare conduc la activarea fibroblastului, transformarea în miofibroblast și la procesul de fibrozare propriu-zis. Miofibroblastele sintetizează în cantități excesive colagene și inhibitorii metaloproteinazelor matriceale – astfel are loc predominarea colagenogenezei asupra colagenolizei cu acumularea excesivă de colagen în spațiul extracelular. Miofibroblastele modifică și raportul colagenelor sintetizate cu predominarea colagenului tip I cu fibre groase, rigide, greu degradabile.

Faza amplificantă a fibrozării continuă pe tot parcursul suprasolicitării cordului cu tendința de automenținere, autoamplificare și perpetuare – procesul devine necontrolabil și perpetuu. Deși acest tip de fibroză este definit ca fibroză reactivă compensatorie, aceasta este o noțiune dialectică, relativă: la depășirea limitelor rezonabile hipertrofia matricei devine patologică - crește rigiditatea peretelui ventricular, scade complianța, apare restricția umplerii diastolice – survine fibrozarea decompensată, insuficiența cardiacă diastolică, insuficiența cardiacă cu păstrarea funcției sistolice și fracției de ejeție; ulterior scade și funcția sistolică.

Etapa finală a procesului de fibrozare se caracterizează prin remodelarea stabilă și ireversibilă a matricei extracelulare cu următoarele caracteristici:

1. acumularea surplusului de colagen în spațiul interstițial al miocardului ventriculilor - crește volumul țesutului conjunctiv în interstițiul miocardului cu riscul complicațiilor cardio-vasculare;
2. crește raportul colagen tip I/III - crește rigiditatea matricei colagenice, scade complianța și elasticitatea peretelui ventricular;
3. are loc *cross-linking* -ul colagenului – aderarea covalentă a fibrelor de collagen lateral unele cu altele - crește rigiditatea și rezistența colagenului la degradarea enzimatică;
4. fibrozarea matricei extracelulare a mușchilor papilari conduce la extinderea acestora și la insuficiența relativă a valvelor, suprasolicitarea ventriculilor cu volum și consecutiv scade funcția sistolică;
4. fibrozarea atriilor și septului interventricular cu efecte proaritmogene: tahicardii, fibrilații atriale și ventriculare, blocaje.

Fibrozarea decompensată a cordului este faza finală, ireversibilă și practic incurabilă a bolilor cardiovasculare, care conduce la rezoluție fatală. Aceasta dictează necesitatea diagnosticului timpuriu și tratamentul bolilor cardio-vasculare pentru a evita finalul în fibroza decompensată.

Mecanismele antifibrotice

Organele posedă și mecanisme naturale, care contracarează efectul factorilor profibrotici și astfel împiedică fibrozarea. În insuficiența cardiacă se implică diferite sisteme hormonale contr-reglatoare,

antifibrotice: factorul de creștere IGF (*Insulin-like growth factor 1, IGF-1*), metaboliții vasodilatatori (NO), prostaglandina Pg E2 și prostaciclina PGI2, peptidele natriuretice, inclusiv atrial și cerebral (ANP, BNP), adipokinele (leptina), adrenomedulina etc. Atenuarea factorilor antifibrotici este un mecanism patogenic a fibrozei miocardului, iar activarea acestora ar servi remedii de corecție a fibrozării.

Manifestările clinice ale fibrozei miocardului

Finalitatea fibrozei cardiace este insuficiența cardiacă cronică în două forme patogenetice : sistolică (cu reducerea fracției de ejeție) și diastolică (cu păstrarea fracției de ejeție).

Conform *European Society of Cardiology* insuficiența cardiacă se clasifică în insuficiență cardiacă cu reducerea fracției de ejeție (HF_rEF; fracția de ejeție a ventriculului stâng < 40%); insuficiența cardiacă cu păstrarea fracției de ejeție (HF_pEF; ≥50%), și insuficiență cardiacă cu valoare medie a fracției de ejeție (HF_{mr}EF; 40–49%).

Fracția de ejeție reprezintă procentul volumului sângelui end-diastolic pompat de ventricul la o sistolă - normal este egal cu 50-70% din volumul end-diastolic. Mult timp se considera, că insuficiența sistolică este unica formă patogenică de insuficiență cardiacă; în prezent este înrădăcinat sindromul clinic de insuficiență cardiacă diastolică cu păstrarea fracției de ejeție. În prezent, odată cu creșterea incidenței hipertensiunii arteriale și fibrozei cardiace, se depistează tot mai multe cazuri de insuficiență cardiacă cu păstrarea fracției de ejeție, dar cu dereglarea funcției diastolice în combinație cu hipertrofia cordului.

Riscul insuficienței cardiace cu păstrarea fracției de ejeție crește cu vârsta, crește în prezența comorbidităților (boala ischemică a miocardului, hipertensiune arterială, obezitate, diabet zaharat, sindromul metabolic). Letalitatea de pe urma insuficienței cardiace diastolice este de 1,3% - 17,5%, supraviețuirea de 5 ani este de 20-25% după stabilirea diagnosticului. Forma insuficienței cardiace diastolice ocupă poziții înalte în topul spitalizărilor din cauza decompensării comparativ cu insuficiența cardiacă sistolică cu reducerea fracției de ejeție. Timp îndelungat insuficiența cardiacă diastolică rămâne asimptomatică – fără manifestări clinice a insuficienței circulatorii. Datele statistice atestă, că în SUA 50% de pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă sunt cazurile cu păstrarea fracției de ejeție (insuficiență diastolică). De menționat, că riscul letalității la pacienții cu insuficiență diastolică este echivalent cu letalitatea de insuficiență sistolică.

Monitorizarea și diagnosticul miocardiofibrozei

Fibroza miocardului este factorul patogenetic-cheie a insuficienței cardiace, iar estimarea gradului de fibrozare este importantă pentru monitorizarea dinamicii insuficienței cardiace și a eficacității tratamentului.

Metodele de monitorizare a dinamicii fibrozării miocardului:

1. standardul de aur diagnostic al gradului fibrozării cordului este biopsia endomiocardială și evaluarea histologică a structurii matricei extracelulare (estimarea volumului colagenului total, raportului fracțiilor de colagen I/ III);
2. varianta non-invazivă este determinarea grosimei spațiului interstițial prin imaginea cu rezonanță magnetică; volumul interstițial al miocardului corelează cu fracția totală a colagenului;
3. monitorizarea biomarkerilor fibrozei în sânge:
 - a) propeptidele procolagenului și nivelul colagenului;
 - b) nivelul de TGF- β ;
 - c) inhibitorul tisular al metaloproteinazei 1 (TIMP1);
 - d) Galectina 3 ;
 - e) MicroRNAs.

Principiile corecției procesului fibrotic (terpia antifibrotică)

Referitor la reversibilitatea fibrozei se consideră, că țesutul fibros nu este unul inert, metabolic inactiv – în permanență decurg procesele *turnover*-ului prin degradarea și sinteza colagenului. Raportul acestor două procese determină dinamica țesutului conjunctiv: atrofia sau hipertrofia. Înălțurarea suprasarcinei, care a provocat hipertrofia matricei, rezultă remodelarea pozitivă : reducerea colagenului interstițial. La pacienții cu stenoza aortică s-a înregistrat reducerea graduală a fibrozei cardiace după plastica orificiului. De asemenea remodelarea pozitivă a fibrozei s-a observat la tratamentul cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).

Principiile terapeutice a fibrozei cordului vizează restabilirea raportului normal parenchim/matricea extracelulară prin supresia factorilor profibrotici și stimularea factorilor antifibrotici.

Tactica terapeutică validată în clinică:

1. eliminarea factorilor hiperfuncționali, care au condus la hipertrofia miocardului și stromei (normalizarea sarcinii de volum și presiune a cordului); este cea mai eficace și metodologic întemeiată metodă;
2. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și diminuarea nivelului de angiotensină II – efectul acestor remedii este limitat prin reducerea doar a angiotensinei II provenită din angiotensinogenul hepatic, dar nu anihilează angiotensina II de origine cardiacă ;
3. blocatorii receptorilor angiotensinici AT-II : inhibă efectele atât a angiotensinei II de origine sistemică, cât și de origine cardiacă; efectul se consideră radical ;
4. blocatorii beta-adrenoreceptorilor ;
5. antagoniștii receptorilor aldosteronului (spironolacton) – anihilează efectele aldosteronului;
6. antagoniștii receptorilor endotelinici.

Remediile terapeutice la etapă de elaborare, testare preclinică și clinică :

1. reducerea expresiei în miocard a lizil-oxidazei – enzima, care provoacă *cross-linking*-ul colagenului ; reduce rigiditatea și restabilește complianța ventriculului ;
2. vaccin contra componentelor sistemului renină- angiotensină- aldosteron : contra reninei, angiotensinei I și II, receptorilor AT 1; deoarece acești factori nu posedă epitopi imunogeni (posedă toleranță imunologică) împotriva acestor molecule sistemul imun nu elaborează anticorpi; este necesară asocierea la proteinele - *carrier* epitopi pentru limfocitele T și de adjuvant, care amplifică imunogenitatea ;
3. inhibitorii factorului transformant de creștere (TGFβ), master-reglator al fibrozei – eficienți în modelele experimentale de fibroză s-au dovedit a fi toxici și ineficace în probele clinice ;
4. Serelaxina – agonist a receptorilor relaxinei 2 (Relaxina – hormon ce determină relaxarea uterului, a ligamentelor pelviene și a simfizei pubiene în travaliu; are efect vasodilatator prin

creșterea sintezei de NO; eficientă ca medicament pentru insuficiența cardiacă); inhibă activitatea fibroblastelor și producția colagenului;

5. Anti-miR-21 – ținta este micro-ARN 21 – reduce fibroza interstițială, atenuează disfuncția cardiacă;
6. inhibitorii metaloproteinazelor matriceale – inhibă remodelarea patologică a cordului;
7. anticorpi monoclonali contra TGF- β - neutralizează toate izoformele a TGF- β — eficient, dar toxic
8. inhibitorii neprilizinei — neprilizina este o endopeptidază neutră, care degradează peptidele antifibrotice (peptidele natriuretice, bradikinina, adrenomedulina, leptina); inhibiția neprilizinei crește nivelul peptidelor antifibrotice, ceea ce contracarează vasoconstricția, reținerea sodiului, remodelarea și fibrozarea cordului.

La etapa actuală terapia antifibrotică nu rezolvă problema reversiei procesului – real este scopul de sistare a progresiei fibrozării prin terapia bolilor cardiace și corecția modificărilor hemodinamice.

III. Fiziopatologia astmului bronșic

Astmul bronșic este una din patologiiile pulmonare cu finalitate în pneumofibroză.

Astmul bronșic nu este o patologie, care apare instantaneu pe fondal de sănătate perfectă. Boala are o preistorie nozologică înscrisă în ontogeneză în formă de particularități constituționale a organismului (SNC, sistemul endocrin, sistemul imun, metabolismul, aparatul respirator), predispoziție la patologii inflamatoare și alergice, impactul patologiilor retrăite, care formează terenul pentru apariția astmului bronșic. Din aceasta reiese multitudinea de forme patogenetice a astmului, dar care se manifestă printr-un tablou clinic stereotip, manifestat prin inflamație, hipersensibilitate și hiperreactivitate bronhială, bronhoconstricție/bronhoobstrucție reversibilă, remodelarea bronhiilor cu bronhoobstrucție ireversibilă, fibrozarea pulmonilor. Aceste procese patogenetice evoluează succesiv în relație de cauză-efect, iar cunoașterea legăturilor patogenetice permite stoparea sau, cel puțin, reținerea evoluției bolii spre final. Fără cunoașterea terenului premorbid și patogeniei concrete a fiecărei forme de astm nu este posibilă profilaxia, nici tratamentul eficient al bolii.

Astmul bronșic (din gr., sufocare) - boală descrisă încă de Hipocrate și Homer.

La finele sec. XX s-a înregistrat o creștere considerabilă a morbidității și letalității de astm bronșic. Aceasta este în relație cu deteriorarea ecologiei cu poluanți agresivi și alergene, utilizarea produselor alimentare cu conservanți, coloranți, incidența crescândă a imunodeficiențelor cu persistența intracelulară a virusurilor și bacteriilor.

Sub egida OMS a fost elaborată inițiativa globală prezentată în raportul Strategia globală a tratamentului și profilaxiei astmului bronșic (GINA,1995). Acest program a fost aprobat la nivel național de mai multe țări. În anul 2002 a fost publicată versiunea actualizată a programului GINA.

Astmul bronșic se instalează pe fondal de predispoziție ereditară la bolile alergice și inflamatoare, deseori se asociază cu boli alergice extrapulmonare: dermatita alergică, rinita, sinusita și a.

Conceptul vechi de astm bronșic ca obstrucție bronhială variabilă (tranzitorie) a fost înlocuit cu conceptul de inflamație cronică a căilor aeroconductorii, care provoacă obstrucția bronhiolelor.

Definiția actuală a bolii: astmul bronșic – inflamația cronică a căilor aeroconductorii, îngustarea și obstruarea bronhiolelor, cu participarea mastocitelor, leucocitelor eozinofile și neutrofile, macrofagelor, limfocitelor T, care se manifestă prin hiperreactivitatea bronhiilor cu bronhospasm, ceea ce conduce la episoade de obstrucție bronhială reversibilă în mod spontan sau la tratament. Clinic se manifestă prin pusee de sufocare, statut astmatic și disconfort respirator cu respirație siflantă, dispnee, tuse, eliminări de spută specifică (eozinofilă).

Epidemiologia astmului bronșic: conform datelor OMS 4-10% din populația globală suferă de astm bronșic.

Etapele evoluției astmului bronșic. Patogenetic astmul bronșic parcurge succesiv câteva etape discrete.

- I. Perioada latentă, premorbidă - terenul bronhoobstructiv inflamator-astmatic – defecte biologice latente la persoanele aparent sănătoase cu predispoziție la inflamație, reacții alergice, bronhospasm/bronhoobstrucție
- II. Starea de preastm.
- III. Astmul clinic manifest. Sindromul bronhoobstructiv reversibil.
- IV. Boala cronică obstructivă a pulmonilor. Remodelarea bronhiilor. Sindromul bronhoobstructiv ireversibil.

I. Terenul bronhoobstrutiv inflamator/astmatic prezintă premisele morfo-funcționale ereditare și acaparate a predispoziției căilor aeroconductorii la inflamație și la bronhoconstricție/obstrucție. (terenul proinflamator; atopice; disvegetativ; dishormonal; dizimun).

Terenul bronhoobstructiv-astmatic constă din multiple componente.

- Predispoziția ereditară la atopii – capacitatea organismului de a sintetiza în exces IgE la acțiunea alergenelor exogene – se depistează la 50% de pacienți cu astm bronșic. La pacienții cu astm bronșic au fost depistate mutații în zonele implicate în atopie în cromozomii 11,12 și 13. Clinic atopia se manifestă de asemenea și prin alergii extrapulmonare - rinita alergică, conjunctivita, dermatita atopică și a. Prezența acestor patologii la părinți crește riscul astmulu la copii.
- Predispoziția ereditară la astm bronșic - se depistează la 40–50% de pacienți. Marcherii predispoziției la astm sunt genele complexului antigenic leucocitar (HLA). Se preconizează mutațiile în genele reglatoare a statutului citokinic, a sintezei IgE în cromozomul 5.
- Predispoziția esreditară la astm bronșic este determinată de gena lanțului alfa a receptorului IL4 (IL-4RA) (gena IL-4Ra codifică alfa-lanțul receptorului pentru IL-4, care provoacă proliferarea limfocitelor B și sinteza IgE); este gena responsabilă de dezvoltarea reacțiilor alergice.
- Gena CC16 (*Clara Cells*) – au fost identificate alelele genei CC16, care la homozigoți provoacă predispoziția la astmul bronșic (cca 10% din populație).

- La copii predispuși la astm predomină băeții din cauza diametrului mai mic a căilor aeroconductorii și hipertonusului arborelui bronhial; în perioada pubertației și în populația adultă mai frecvent se îmbolnăvesc fetele și femeiele.

- II. Preastm – etapa în evoluția astmului bronșic până la primul acces de astm. Se caracterizează prin dereglări vasomotorii în mucoasa bronhială, pneumonie cu fenomene de bronhospasm, semne de alergie. Sunt evidențiate câteva semne a preastmului: boli inflamatorii ale bronhiilor și pulmonilor cu semne de obstrucție bronhială; stări alergice extrapulmonare (rinita vasomotorie, urticarie, edemul Quincke, migrena); eozinofilia în sânge și spută; predispoziția la boli alergice. Tratamentul preastmului este considerat ca profilaxia timpurie a astmului și se efectuează cu aceleași preparate utilizate în terapia astmului. S-a constatat, că cca 5-10% din populație au semne de preastm, iar la cca 15% din aceștia ulterior se dezvoltă astmul în pofida terapiei utilizate.
- III. Astmul bronșic manifest. Hipersensibilitatea bronhiilor (HSB). Hiperreactivitatea bronhiilor (HRB). Sindromul bronhoobstructiv.

Sindromul-cheie al astmului bronșic este spasmul și obstrucția bronhiolelor pe fondal de hipersensibilitate și hiperreactivitate a căilor aeroconductorii. Celulele efectoare a hiperreactivității bronhiilor (HRB) sunt mastocitele, bazofilele, eozinofilele, neutrofilele, macrofagele, limfocitele, trombocitele, celulele epiteliale cu mediatorii acestora: histamina, serotonina, factorul activator al trombocitelor (FAT), leucotriene, prostaglandine (PG), chimaze (triptaza), factori chemotactici pentru eozinofile și neutrofile, factorul agregării trombocitelor. Efectul rezultat al acestor mediatori astmogeni este inflamația, infiltrația celulară a peretelui bronhial, permeabilizarea vaselor și membranelor, edem, hipersecreție bronhială, bronhoconstricție/bronhoobstrucție.

- IV. Boala cronică obstructivă a pulmonilor se caracterizează prin remodelarea ireversibilă a bronhiilor cu sindromul bronhoobstructiv ireversibil.

Etiologia și patogenia sindromului bronho-obstructiv este complexă, ceea ce a permis clasificarea astmului bronșic în multiple variante patogenetice cu tablou clinic stereotip, dar cu etiologie, patogenie și metode de corecție specifice.

Patogenia sindromului bronhoobstructiv constă din trei componente: inflamația, hipersensibilitatea/hiperreactivitatea bronhiilor, remodelarea funcțională și structurală a bronhiilor.

Etiologic/patogenetic pot fi evidențiate câteva variante de sindrom obstructiv-astmatic.

1. **Sindromul bronhoobstructiv alergic (atopic)** - astmul bronșic atopic cu identificarea alergenului provocator are la bază dizechilibrul constituțional-ereditar imun cu predominarea reacțiilor alergice imediate, atopice, secreția excesivă de IgE. Inflamația alergică a căilor aerocnductorii este provocată de mediatorii proinflamatori mastocitari și leucocitelor inflamatoare (macrofage, eozinofile, neutrofile). Reacția alergică atopică tip I este rezultatul dizechilibrului dintre limocitele Th1 (mediază reacții imune și alergice celulare tip IV) și Th2, care conduc la diferențierea limfocitelor B în celule producătoare de IgE (parțial IgG4). Se consideră, că reacția alergică cu IgE are substrat constituțional.

Patogenia astmului bronșic atopic include stadiile imunologic, patochimic, fiziopatologic.

Stadiul imunologic (sensibilizarea) debutează cu pătrunderea aerogenă a alergenelor exogene în căile aeroconductorii. În calitate de alergene sensibilizante sunt evidențiate următoarele substanțe:

- a) alergenele de menaj: prafuri de hârtie, lână, sintetică, epidermisul animalelor, excrementele căpușelor de menaj (acariene), urina și excrementele rozătoarelor, dafniile din hrana peștișorilor, ciupercile;
- b) polenul de plante – stejar, salcie, mestecăn, plop, păpădie, ambrozie, pelin și a.;
- c) alergene ocupaționale – de origine animală, vegetală, făina, latexul, coloranții, produsele biotehnologice;
- d) poluanții atmosferici – fumul industrial, dioxidul de sulf, ozonul, fumul de țigară;
- e) alergenele infecțioase - infecțiile respiratorii virale (virusul respirator sincitial), infecțiile bacteriene;

f) alergenul alimentare – proteinele (ovalbumina, lactalbumina), peștele, citrușii, conservanții, coloranții, stabilizatorii, aromatizantele utilizate în tehnologia produselor alimentare și a.;

g) medicamentele – antibiotice, enzime, serurile imune, vaccinurile.

Alergenul inhalat primar face contact cu celulele antigen-prezentatoare din peretele bronhial (celulele dendritice, macrofagele, limfocitele B), care, după processing și asocierea la proteinele complexului major de histocompatibilitate (MCH II), este prezentat limfocitelor Th2; aceste secretă IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10, care activează limfocitele B și comutează sinteza imunoglobulinelor de la IgM la IgE – imunoglobulinele reacțiilor atopice. Concomitent limfocitele Th1, care declanșează reacții imune celulare și reacții alergice întârziate tip IV sunt inhibate. Imunoglobulinele E se fixează pe membrana celulelor, care posedă receptorii naturali FcεRI pentru fragmentul constant al IgE: mastocite, macrofage, epiteliocite, dar și pe celulele sanguine - eozinofile, bazofile.

Fixarea IgE pe celulele cu receptori specifici finisează stadiul de sensibilizare – se formează substratul sensibilizant pentru contactul repetat cu alergenul în cauză. Acest stadiu decurge latent, fără manifestări clinice; odată instalată sensibilizarea se poate păstra pe viață fără semne manifeste până la contactul repetat cu antigenul sensibilizant.

Stadiul patochimic și fiziopatologic.

Aceste două stadii sunt inseparabile: stadiul patochimic reprezintă eliberarea, activarea sau sinteza substanțelor biologice active, iar stadiul fiziopatologic reprezintă reacția structurilor reactive la acțiunea acestor substanțe. Din aceste considerente le vom prezenta împreună.

Stadiul patochimic/fiziopatologic survine la inhalarea repetată a alergenului sensibilizant. Stadiul patochimic debutează cu interacțiunea dintre alergen și celulele purtătoare de IgE specifice antigenului și decurge în două faze: faza timpurie, imediată și faza tardivă, întârziată.

Faza patochimică imediată survine peste 1-30 minute după interacțiunea alergenului cu mastocitele marcate cu IgE și rezultă cu degranularea mastocitelor, exocitoza granulelor încărcate cu mediatori presintetizați (histamina, heparina, triptaza, factorii chemotactici eozinofili și neutrofili), care recrutează în

peretele bronhial granulocitele cu mediatori proprii și efect secundar. La rând cu mastocitele în faza imediată participă și bazofilele emigrate din sânge în peretele bronhial. Deoarece mastocitele degranulate necesită timp pentru resinteza mediatorilor, din care cauză un timp de câteva ore sunt refractare la acțiunea alergenului, anume bazofilele imigrate din sânge – celulele biochimic identice cu mastocitele – mențin inflamația alergică în peretele bronhial.

Bronhoconstricția/obstrucția imediată în astmul alergic este realizată de mediatorii mastocitari și bazofilici.

Histamină eliberată la degranularea mastocitelor din pretele bronhial parvine pe cale paracrină la miocitele bronhiale și provoacă contracția prin acțiunea asupra receptorilor histaminergici H1. Histamina provoacă de asemenea vasodilatație, hiperpermeabilizarea vaselor sanguine, edem, stimulează secreția bronhială, posedă efect chemochinetic și chemotactic pentru leucocitele eozinofile și neutrofile, care emigrează din sânge în peretele bronhial și vor declanșa faza întârziată.

Triptaza – enzimă proteolitică, scindează și activează complementul pe cale alternativă cu formarea factorilor activi C3a, C5a anafilotoxici cu efect bronhoconstrictor, vasodilatator, permeabilizant, chemotactic pentru eozinofile, neutrofile, macrofage. Anafilotoxinele C3a, C5a provoacă degranularea mastocitelor și bazofilelor nesensibilizate, ceea ce implică în proces un număr mare de celule cu declanșarea reacției inflamatoare acute. Triptaza scindează kininogenele plasmatică în kinine active (bradikinina) vasodilatatoare, permeabilizante, bronhoconstrictoare.

Concomitent demarează sinteza *de novo* a mediatorilor bronhoconstrictori (PGD₂, PGF₂-alfa, tromboxanul A₂, leucotrienele C₄, D₄, E₄, factorul activator al trombocitelor).

Or faza imediată a stadiului fiziopatologic a astmului bronșic consecutiv eliberării și sintezei mediatorilor mastocitari/bazofilici la nivel de bronhii se manifestă prin următoarele fenomene: spasmul musculaturii netede bronhiale și bronșiolare, hipersecreția glandelor bronhiale, dilatarea și permeabilizarea vaselor sanguine, edemul mucoasei. Sumar faza imediată clinic se traduce prin sindromul bronhoobstructiv cu dispnee expiratorie cu inspir scurt și expir forțat, prelungit, emfizem pulmonar acut, tuse cu spută eozinofilă, hipoxie cu hipercapnie, sentiment de sufocare și insuficiență de aer.

Faza tardivă fiziopatologică (peste 4-6 ore) – este determinată de migrația celulelor inflamatoare din vase în peretele bronhial suscitată de factorii chemotactici mastocitari eozinofili, neutrofilii, macrofagali.

Celulele imigrate cu IgE fixate pe membrană sunt activate de alergen:

- eozinofilele activate degranulează cu eliberarea mediatorilor eozinofilici (proteina majoră, proteina cationică, neurotoxina, leucotriene, factorul activator al trombocitelor, factori chemotactici, enzime – arilsulfataza (degradează leucotrienele), histaminaza (degradează histamina), glucuronidaza, colagenaza, peroxidaza, radicali liberi de oxigen, granuloproteine toxice. Eozinofilele sintetizează și secretă leucotrienele LTC₄, LTD₄, LTE₄ (substanța lentă a anafilaxiei, *slow-reacting substance of anaphylaxis*, SRS-A) cu efect bronhospastic, care depășește efectul bronhospastic a histaminei de sute de ori, tromboxani cu efect agregant, radicali liberi, proteine bazice și proteina cationică eozinofilică cu efect citotoxic pentru epitelii. Mediatorii eozinofili provoacă hipertrofia și remodelarea bronhiilor, eliberează acetilcolina din terminațiunile nervoase colinergice, care ulterior degranulează mastocitele și bazofilele.

Eozinofilele în astmul bronșic mențin inflamația, alterează epiteliul bronhial, provoacă bronhoconstricție, permeabilizarea vaselor, edem, hiperreactivitatea bronhiilor.

- Leucocitele neutrofile eliberează proteaze active cu alterarea structurilor bronhiale și parenchimale (elastaza) cu emfizem și fibrozare, specii reactive de oxigen și stres oxidativ, secretă citochine (IL-8), chemochine, proteina inflamatoare macrofagală 1a și 1b, factori chemotactici limfocitari și eozinofili.
- Macrofagele alveolare în astmul bronșic constituie cca 90% din populația celulară a peretelui bronhial; macrofagele posedă receptori pentru IgE și fiind activați secretă mediatori inflamatori, radicali liberi, PGD₂, FAT, tromboxani, enzime lizozomale, secretă factorul de creștere a fibroblastelor și participă la remodelarea (fibrozarea) bronhiilor. Efectele finale ale macrofagelor sunt inflamația acută, bronhospasmul, edemul, hipersecreția bronhială, bronhoobstrucția, excitarea terminațiunilor nervoase colinergice, alterarea epiteliului, remodelarea bronhiilor.

- Trombocitele posedă receptori pentru Fc, care fixează IgE; la interacțiunea cu alergenul sensibilizant trombocitele se activează și elimină mediatorii alergiei: serotonina, PG, LT, FAT, lizozimul, β -lizine, enzime lizozomale, factorii chemotactici și stimulatori ai fagocitozei, activatori a sistemului kininic și coagulant; din α -granule se elimină β -tromboglobina, factorul de creștere a miocitelor.

Rezultanta fazei fiziopatologice este inflamația alergică a căilor aeroconductorii cu dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv.

Astmul bronșic alergic la nivel de bronhii se caracterizează prin triada astmatică: inflamația alergică cronică, obstrucția bronhială, hiperreactivitatea bronhială, iar clinic – prin pentada astmatică clinică: respirație siflantă (*vizing*), dispnee, sentiment apăsător în piept, tuse, sputa cu eozinofile.

2. **Sindromul obstructiv pseudoalergic** (astmul bronșic neimun, pseudoalergic). Reacțiile pseudoalergice (false) au aceleași manifestări clinice ca și cele alergice adevărate, doar că nu au în calitate de factor declanșator alergenul, nu au la bază interacțiunea dintre alergen și anticorp, lipsește faza imunologică. Reacțiile pseudoalergice încep cu faza patochimică: sub acțiunea diferitor agenți nealergici are loc eliberarea nespecifică a mediatorilor inflamatori/alergici, care și provoacă semnele manifeste tipice pentru astm: inflamație, bronhoconstricție/obstrucție.

Variantele de reacții bronhoobstructive pseudoalergice:

- degranularea nespecifică (antigen-independentă) a mastocitelor bronhiale sub acțiunea iritanților chimici (fum, poluanți, oxid de sulf și a.); la degranularea mastocitelor se eliberează și se sintetizează *de novo* meditorii mastocitari: histamina, PG, LT, triptaza, factorii chemotactici eozinofili și neutrofili cu efectele tipice (comune și pentru reacțiile alergice atopice) – bronhoconstricția, inflamația acută, permeabilizarea vaselor sanguine, edem, recrutarea eozinofilelor, neutrofilelor, macrofagelor cu mediatorii secundari și efectele inflamatoare ale acestora;
- activarea nespecifică, antigen-independentă a complementului pe cale alternativă, de ex., în defectele ereditare a complementului (lipsa inhibitorului C1q), la acțiunea preparatelor de contrast cu iod; în

rezultatul activării complementului se formează fragmentele active C3a, C5a – anafilactoxine cu efecte vasodilatatoare, cu hiperpermeabilizarea vaselor, edem, efect chemotactic, degranularea mastocitelor în lanț (prin eliberarea din mastocitele activate a triptazei) și astfel închid cercul patogenetic vicios (C3a,5a – degranularea mastocitelor – eliberarea triptazei – C3a,5a);

- Sindromul bronhoobstructiv eucozanoid (astmul bronșic aspirinic).

Eucozanoizii – prostaglandinele, prostaciclina, tromboxanii și leucotrienele - sunt substanțe biologice active sintetizate din acidul arahidonic din componența fosfolipidelor membranelor celulare. Eliberarea acidului arahidonic din componența fosfolipidelor membranare are loc sub acțiunea fosfolipazei A2. Ulterior acidul arahidonic este catabolizat pe două căi cu concursul a două enzime: ciclooxigenazele sintetizează prostaglandinele (PGD₂, PGE₂, PGF₂), prostaciclina cu efect antiagregant și tromboxanii cu efect proagregant pentru trombocite; 5-lipooxigenaza sintetizează leucotrienele C₄, D₄, E₄. Sursele celulare de eucozanoizi sunt mastocitele, macrofagele, neutrofilele, eozinofilele. Două prostaglandine au efecte reciproc antagoniste asupra miocitelor bronhiale: PGE₂ posedă efect bronhodilatator, protejează bronhiile de hiperreactivitate; PGD₂ posedă efect bronhoconstrictor. Leucotrienele – mixtura LTC₄, LTD₄ și LTE₄ denumită substanța lentă a anafilaxiei - posedă efect viguros bronhoconstrictor, care depășește după intensitate și durată histamina – etalon de substanță bronhoconstrictoare.

Fiziologic există un echilibru dintre aceste două grupe de eucozanoizi, ceea ce menține tonusul și calibrul optim al bronhiilor. Dizechilibrul dintre leucotriene și prostaglandinele cu efect bronhodilatator este un mecanism patogenetic al bronhoobstrucției. Astfel persoanele cu predominarea constituțională a căii 5-lipooxigenazice și excesul de leucotriene sunt predispuse la bronhoconstricție. Agenții provocatori de bronhoconstricție și pusee de astm bronșic la aceste persoane sunt preparatele antiinflamatoare non-steroidiene, salicilații, aspirina, analgezicele, care inhibă calea ciclooxigenazică cu predominarea căii lipooxigenazice și a leucotrienelor bronhoconstrictori. Această formă de astm bronșic se numește aspirinică și se manifestă prin triada clinică: astm, intoleranța aspirinei și antiinflamatoarelor non-steroidiene, poliususita polipoasă. Or mecanismul astmogen al aspirinei constă în inhibiția căii ciclooxigenazice (sinteza PG bronhodilatatoare), iar acidul arahidonic se metabolizează predominant pe calea lipooxigenazică cu generarea de leucotriene cu efect bronhoconstrictor.

3. Sindromul bronhoobstructiv nespecific (astmul bronșic de frig, de efort fizic). Are la bază creșterea primară a reactivității bronhiilor la efort fizic, aer rece, mirosuri, condiții meteo (umiditate, presiunea atmosferică, vânt). În astmul de efort fizic submaximal condițiile provocatoare sunt hiperventilația pulmonară; respirație pe gură, răcirea bronhiilor de aerul rece inspirat (temperatura în alveole coboară sub 37°C); desicarea bronhiilor de aerul inspirat neumezit (umiditatea relativă a aerului alveolar coboară sub 100%). Sub acțiunea acestor factori crește osmolaritatea și vâscozitatea secreției bronhiale; are loc iritarea mecanică a receptorilor vagali cu efect bronhoconstrictor. Factorii nespecifici degranulează mastocitele cu eliberarea mediatorilor mastocitari bronhoconstrictori și proinflamatori. Puseul de astm la efort fizic durează timp de cca 15-20 minute, după care mediatorii sunt degradați; ulterior survine epuizarea mastocitelor și refracteritatea lor la excitanți; durata refracterității mastocitelor depinde de semiperioada de restabilire a mediatorilor mastocitari egală cu cca 45 minute, iar restabilirea completă a mastocitelor și reactivității bronhiilor survine peste 3-4 ore.

Hiperreactivitatea bronhiilor la frig este în relație cu hiperreacția termoreceptorilor epiteliului bronhial TRPM8 - canal ionic termosensibil, care induce gena secreției mucinei. Hiperproducția mucinei specifice MUC5B și MUC5AC provoacă deshidratarea și creșterea vâscozității stratului de gelee bronhial, face dificilă eliminarea mucusului și *clearance*-ul muco-ciliar și în sumă survine obstrucția bronhială.

Or patogenia bronhoobstrucției nespecifice constă în activarea și degranularea nespecifică a mastocitelor, eliberarea de mediatori bronhoconstrictivi și proinflamatori cu declanșarea inflamației acute.

4. Sindromul bronhoobstructiv infecțios (astmul bronșic infecțios) cu identificarea factorului infecțios-sensibilizant. Astmul bronșic infecțios constă în sensibilizarea cu alergene infecțioase: bacterii, viruși, fungi și se dezvoltă pe fondal de predispoziție la boli inflamatoare (inclusiv și a căilor aeroconductorii) și, concomitent, predispoziția la astm bronșic.

În organism există un echilibru optim dintre sistemul proinflamator (programul genetic proinflamator cu receptorii naturali pentru moleculele DAMP și PAMP, factorul nuclear kB, genele proinflamatoare) și programul antiinflamator reprezentat de hormonii glucocorticoizi (cortizolul), receptorii GCS-R, genele antiinflamatoare. Dizechilibrul acestor două sisteme cu predominarea potențialului proinflamator este terenul,

pe care se poate dezvolta astmul bronșic inflamator. Deoarece mecanismele moleculare ale inflamației și alergiei sunt aceleași, acesata crează un teren comun inflamator/alergic.

Un alt teren pentru dezvoltarea astmului bronșic infecțios sunt imunodeficiențele primare și secundare cu predispoziția la infecții virale, bacteriene, reacții autoimune.

Infecția și inflamația provoacă lezarea directă a căilor aeroconductorii de către patogen și sensibilizarea la alergenele infecțioase, lezarea aparatului nervos simpatic bronhial β_2 -adrenergic cu hipersensibilizarea bronhiilor la agenții bronhoconstrictori.

În patogenia astmului bronșic infecțios participă și mecanismele de hipersensibilitate tip întârziat (tip IV) cu T-limfocite și mediatorii acestora (factorii chemotactici pentru neutrofile, eozinofile, limfotoxina, factorul activator al trombocitelor, formarea infiltratului celular cu neutrofile, eozinofile, monocite).

Astmul infecțios decurge pe fondal de bronșită obstructivă refractară la bronholiticele adrenomimetice, este dependent de terapia cu steroizi, se asociază cu complicații pulmonare (emfizem cronic) și extrapulmonare (cord pulmonar). Finalul astmului infecțios este boala cronică obturativă a pulmonilor (BCOP).

5. Sindromul obstructiv colinergic (astmul colinergic) are la bază dizechilibrul vegetativ simpatic/parasimpatic la nivel central sau local, bronhial.

Dizechilibrul sistemului nervos vegetativ central se manifestă prin diferite genotipuri constituționale cu dizechilibru vegetativ - vagotonie. Persoanele cu predominarea influențelor parasimpatice (vagotonice) cu efecte bronhoconstrictoare, proinflamatoare sunt mai predispuse la astm bronșic decât persoanele simpaticotonice cu predominarea influențelor simpatice (adrenergice) antiinflamatoare, bronhodilatatoare.

Dizechilibrul sistemului nervos vegetativ bronhial se manifestă prin predominarea aparatului nervos parasimpatic local fie prin defecte genetice, fie prin modificări patologice locale.

Aparatul nervos bronhial parasimpatic este reprezentat de fibrele eferente a nervului vag cu mediatorul acetilcolina; inervează vasele sanguine, mușchii bronhiali, glandele exocrine bronhiale, mastocitele subepiteliale; receptorii celulelor efectoare sunt M1 -, M2- și M3 – colinergici.

Neuronii ganglionilor parasimpatici intramurali sunt dotați cu receptori M1 cu efect stimulator asupra efectorilor – contracția mușchilor bronhiali, stimularea secreției bronhiale, vasodilatație.

Stimularea M3 – colinoreceptorilor de pe miocitele bronhiale (predominant bronhiile mari) au efect stimulator bronhoconstrictiv - activează guanilatciclaza – crește nivelul intracelular de guanozin monofosfat ciclic (cGMP) – crește Ca intracelular - stimulează cuplarea actinei și miozinei în actomiozină – survine contracția mușchilor bronhiali. Acetilcolina din fanta sinaptică este degradată de enzima acetilcolinesteraza, care sistează acțiunea mediatorului - respectiv, inhibitorii colinesterazei prelungesc viața și acțiunea acetilcolinei și astfel amplifică efectele mediatorului.

Efectele stimulării M3 – colinoreceptorilor depind de localizarea acestor receptori: mastocitele răspund prin degranularea și inițierea inflamației acute; glandele bronhiale stimulează secreția mucusului bronhial și bronhoobstrucție; vasele sanguine se dilată cu hiperemie, permeabilizarea peretelui vascular, edem.

M2 – colinoreceptorii inhibitori, autoreceptorii, care inervează terminațiunile colinergice de pe celulele efectoare – stimularea M2-receptorilor inhibă influențele colinergice bronhoconstrictoare și provoacă bronhorelaxare. La persoanele sănătoase activarea selectivă a autoreceptorilor de către agoniștii colinergici inhibă bronhoconstricția reflexă colinergică; la pacienții cu astm bronșic efectul bronhodilatator la stimularea M2 receptorilor lipsește, ceea ce indică, că în astmul bronșic are loc dereglarea funcției autoreceptorilor M2.

Or hipertonusul sistemului colinergic este posibil prin patru mecanisme: creșterea activității colinergice, creșterea densității M3 colinoreceptorilor de pe miocite, inhibiția acetilcolinesterazei, defecte sau inhibiția receptorilor inhibitori M2 de pe nervii colinergici.

Rezumativ patogenia sindromului bronhoobstructiv colinergic este predominarea efectelor bronhotrope a acetilcolinei asupra efectelor adrenotrope și în rezultat survine bronhoconstricția, hipersecreția mucusului bronhial cu bronhoobstrucție, degranularea mastocitelor cu inițierea inflamației acute

6. Sindromul obstructiv hipoadrenergic (astmul bronșic hipoadrenergic) are la bază dizechilibrul sistemului nervos vegetativ central - diminuarea tonusului simpatic) sau hiporeactivitatea bronhială la stimulii adrenergici.

Aparatul nervos simpatic bronhial este reprezentat de fibrele simpatic eferente originare din ganglionii simpatici cu mediatorul postganglionar noradrenalina; fibrele simpatic inervează direct vasele sanguine și glandele bronhiale, în timp ce miocitele bronhiale nu sunt inervate de fibrele simpatic și nu răspund la stimularea neuro-reflexă. Totodată miocitele bronhiale sunt dotate cu adrenoreceptori β_1 -, β_2 - și α , care reacționează la catecolaminele medulosuprarenale parvenite pe cale umorală (predominant adrenalina). În musculatura bronhială predomină β_2 -adrenoreceptorii – depășesc de 3 ori β_1 -adrenoreceptorii; receptorii alfa-1 adrenergici sunt puțini și practic nu influențează tonusul miocitelor bronhiale la persoanele sănătoase. Stimularea β_2 -adrenoreceptorilor de către adrenalină scade reactivitatea bronhiolilor, stimulează adenilatciclaza, crește concentrația intracelulară de cAMP – stimulează ATP-aza Ca,Mg- dependentă - înlătură Ca din hialoplasmă – decuplează actomiozina – survine relaxarea mușchilor bronhiali cu bronhodilatate. Stimularea β_2 -adrenoreceptorilor celulelor secretorii scad secreția și concomitent cresc *clearance*-ul muco-ciliar bronhial.

Remarcabil este faptul, că β_2 - adrenoreceptorii nu au efect esențial bronhodilatator la persoanele sănătoase, dar la pacienții cu astm bronșic scad reactivitatea bronhiilor și înlătură bronhoconstricția, ceea ce denotă modificările morfo-funcționale ale aparatului adrenergic bronhial în astmul bronșic. În astm bronșic are loc și dereglarea raportului dintre receptorii adrenergici beta și alfa cu predominarea receptorilor alfa și efect bronhospastic.

Cauzele hipotonusului adrenergic bronhial sunt defectele ereditare, inflamația (distrucția beta-receptorilor), leziunea directă a β_2 - adrenoreceptorilor de către factorii infecțioși (virusul respirator sincitial – infecție virală frecventă la copiii de vârstă fragedă cu afectarea căilor aeroconductorii distale – bronșiolita); autoalergia cu autoanticorpi antireceptori, hipoxemia și acidoza, care scad sensibilitatea adrenoreceptorilor la adrenalină, supradozarea simpatomimeticilor, care conduce la desensitizarea adrenergică (diminuarea prin feed-back a receptorilor adrenergici).

Cele expuse justifică utilizarea agoniștilor β_2 - adrenoreceptorilor în calitate de remediu terapeutic de prima linie în astmul bronșic.

Or patogenia sindromului bronhobstructiv în hipotonusul simpatic adrenergic constă în lipsa efectelor bronhodilatatoare, antiobstructive, antiinflamatoare a catecolaminelor.

7. Sindromul bronhobstructiv peptidergic (astmul bronșic peptidergic). Pe lângă aparatul nervos colinergic și adrenergic bronhiile sunt dotate cu aparatul nervos ne-adrenergic/ne-colinergic (NANC) cu mediație peptidică (sistemul peptidergic). Aparatul nervos bronhial NANC este reprezentat de fibrele C nervoase peptidergice eferente, care parvin la plămâni în componența nervului vag. Terminațiunile nervoase sunt biochimic heterogene: unele sintetizează mediatori peptidici bronhodilatatori (peptida intestinală vasoactivă, VIP), altele - mediatori bronhoconstrictori (tahikinine - substanța P, neurokinina A). Miocitele posedă receptori pentru ambele grupe de mediatori (VIP, substanța P, neurokinina A), iar efectul rezultat va depinde de raportul mediatorilor – bronhoconstricție sau bronhodilatare.

Or dizechilibrul dintre peptidele proinflamatoare/bronhoconstrictoare și peptidele antiinflamatoare/bronhodilatatoare este baza patogeniei sindromului bronhobstructiv peptidergic. Fapt elocvent în favoarea acestui concept este efectul bronhodilatator și bronhoprotectiv al peptidei vasoactive intestinale (VIP) exogene administrate pacienților cu astm bronșic.

Dizechilibrul peptidelor pro- și antiinflamatoare (substanța P, neurokinina A / VIP) în favoarea proinflamatoarelor provoacă inflamația neurogenă a bronhiilor.

Patogenia inflamației neurogene constă din următoarele mecanisme:

- defectele sistemelor inhibitoare cu reducerea bronhodilatatoarelor (VIP), inactivația VIP de către peptidaze, anticorpi contra VIP;
- exces de mediatori proinflamatori (substanța P, neurokinina A);
- deoarece fiziologic epitelocitele degradează peptidele (tahikininele), alterarea mucoasei bronhiale conduce la persistența și amplificarea efectului neuropeptidelor eliberate din fibrele nervoase.

Or patogenia sindromului obstructiv peptidergic include efectele surplusului substanței P și neurokininei A cu bronhoconstricție, hiperemie, permeabilizarea vaselor cu edem, hipersecreția mucusului, recrutarea celulelor inflamatoare cu efectele mediatorilor secundari.

8. **Sindromul bronhoobstructiv hipocorticoid** (astmul bronșic hipocorticosteroid).

Glucocorticosteroidii (cortizolul) sintetizați de corticosuprarenale parvin pe cale umorală spre miocitele bronhiale, care posedă receptori pentru glucocorticosteroidi (GCS-R) – interacțiunea cu GCS-R exercită efecte antiinflamatoare și potențează efectele simpatotrope bronhodilatatoare și vasoconstrictoare: stimulează sinteza și cresc numărul de adrenoreceptori, inhibă enzimele degradante a catecolaminelor – MAO și COMT. Efectul final al cortizolului este antiinflamator, antialergic, bronhodilatator prin următoarele mecanisme: spasmul vaselor și diminuarea edemului; inhibă sinteza citokinelor proinflamatoare, stabilizează mastocitele, bazofilele și diminuează eliberarea mediatorilor proinflamatori, inhibă poieza și imigrarea eozinofilelor și neutrofilelor în peretele bronhial, inhibă secreția endotelinei I cu efect bronhoconstrictor, proinflamator și fibrogenetic, inhibă fosfolipaza A2, ciclooxigenaza II și sinteza de prostaglandine proinflamatoare, inhibă receptori de substanță P; activează endopeptidaza neutră care scindează ET-1 și bradikinină; inhibă expresia ICAM-1, E-selectinei; inhibă producția interleukinelor proinflamatoare IL – 1b, 2,3,4,5,6,8,13, TNF-alfa; stimulează sinteza IL-10 antiinflamatoare, inhibă macrofagele și fibroblastele și împiedică inflamația și remodelarea (fibrozarea) bronhiilor.

Patogenia astmului bronșic în insuficiența GCS: inflamația bronhiilor, hiperreactivitatea bronhiilor, bronhospasm, dependența de steroizi.

9. **Sindromul bronhoobstructiv dizovarial** (astmul bronșic dizovarial, hiperestrogenic).

Hormonii sexuați femeni exercită efecte opuse asupra bronhiilor: progesteronul stimulează β 2-adrenoreceptorii și sinteza PGE2 cu efect bronhodilatator; estrogenele stimulează terminațiunile colinergice cu bronhospasm, inhibă acetilcolinesteraza, stimulează celulele secretorii cu hipersecreție bronhială și provoacă hipertrofia glandelor, stimulează eliberarea histaminei din mastocite și bazofile, scad activitatea β 2-adrenoreceptorilor, stimulează sinteza PGF2alfa (bronhoconstrictoare); fixează stabil cortizolul de transcortină. Dizechilibrul sistemului endocrin cu predominarea estrogenelor contra progesteronului stă la baza patogeniei astmului bronșic dizovarial. La femeiele cu astm bronșic dizovarial are loc agravarea evoluției bolii la finele ciclului lunar, în timpul menstruației și în menopauză; uneori astmul bronșic la femei debutează în perioada climacterică.

Or patogenia sindromului bronhoobstructiv dizovarul constă în insuficiența progesteronului și surplusul estrogenelor cu efecte antiadrenergice, bronhoconstrictoare, bronhoobstructive, proinflamatoare.

10. Sindromul bronhoobstructiv autoimun (astmul bronșic autoimun).

Sindromul bronhoobstructiv autoimun prezintă dezvoltarea astmului bronșic prin elaborarea autoanticorpilor antinucleari antipulmonari, antimiocitari, antiadrenoreceptori β . Astmul autoimun se întâlnește la 0,5-1% de cazuri de astm bronșic, se caracterizează prin evoluție gravă și rezistență glucocorticosteroidă.

Patogenia sindromului obstructiv autoimun are la bază reacții alergice tip III și IV.

În varianta reacției autoalergice tip III în sânge se depistează anticorpi antipulmonari și complecși imuni antigen+anticorp circulanți. Concentrația mare a complecșilor imuni epuizează complementul și depășește capacitatea de fagocitare a macrofagelor – în rezultat excesul de complecși imuni îmbibă stratul subendotelial și submucozal bronhial, activează local complementul pe cale clasică cu formarea fragmentelor active C3a, C5a anafilotoxici, care degranulează mastocitele și provoacă inflamația acută a bronhiilor cu bronhoobstricție/obstrucție.

În varianta reacției autoalergice tardive tip IV antigenele pulmonare sensibilizează limfocitele T- citotoxice, care prin limfochinele specifice (limfotoxine, perforine, granzime) provoacă distrucția pulmonilor, inflamație, sindrom bronhoobstructiv.

În patogenia astmului bronșic autoimun, de altfel ca și în orice formă de astm, impact patogenetic are și alterarea epiteliului pulmonar, care secretă citokine proinflamatoare (IL-8, TNF-alfa), chemokine, ce recrutează din sânge monocitele, T-limfocitele, sintetizează endotelina cu efecte bronho- și vasoconstrictoare. Fiziologic epiteliul pulmonar sintetizează monoxid de azot (NO), care stimulează guanilateciclaza, sinteza cGMP și bronho- și vasorelaxare; în astmul bronșic monoxidul de azot interacționează cu superoxidul de oxigen generat de celulele inflamatoare cu formarea peroxinitritului, care alterează epiteliul, proteinele, lipidele, endoteliul, agreghează trombocitele, stimulează inflamația; creșterea NO în aerul expirat este markerul astmului bronșic.

Manifestările sindromului bronhoobstructiv.

Sindromul bronhoobstructiv de orice origine are manifestări stereotipe. Până la remodelarea structurală a bronhiilor sindromul bronhoobstructiv este determinat de fenomene funcționale reversibile la tratamentul adecvat - inflamație, spasm, edem, hipersecreția mucusului, infiltrația celulară.

Manifestarea patogenetică principală a astmului bronșic este bronhoconstricția/obstrucția, îngustarea căilor aeroconductorii și creșterea rezistenței aerodinamice realizată prin următoarele mecanisme:

- spasmul musculaturii netede bronhiale (conform legii *Poiseuille* rezistența bronhiilor crește la puterea a patra în raport cu micșorarea razei bronhului);
- compresia dinamică a bronhiilor mici în expirul forțat (colapsul expirator) – bronhiiolele de 1-5 mm nu au suport cartilajinos și se colabează în cazul, în care presiunea intratoracală depășește presiunea intrabronhială;
- edemul mucoasei și îngroșarea peretelui bronhial;
- discrinia – hipersecreția și hipervâscozitatea mucusului bronhial;
- insuficiența sistemului mucociliar: sistemul muco-ciliar este reprezentat de epiteliul ciliar, celulele secretoare și lichidul periciliar. Deși producția de mucus bronhial este continuă de cca 100–150 ml / 24 ore, aceasta nu provoacă nici tuse, nici nu formează spută. Epiteliul ciliar dotat cu 200 cili/celulă oscilează de 15 ori pe secundă, asigură curățarea căilor aeroconductorii de impurități. În astmul bronșic are loc înlocuirea epiteliului ciliar cu celule aciliare concomitent cu hipersecreția mucusului, insuficiența aparatului ciliar cu acumularea surplusului de mucus în bronhii;
- formarea de dopuri mucoide din mucus, epiteliul descuamat, eozinofile, cristale Charcot-Leyden din proteina eozinofilică Galectin-10 (Gal10); cristalele Charcot-Leyden sunt prezente și în țesuturi la pacienții cu dereglări eozinofile;
- inflamația și infiltrația peretelui bronhial cu eozinofile, neutrofile, limfocite și macrofage.

În stadiile avansate a astmului bronșic are loc remodelarea bronhiilor – modificări structurale ireversibile și refractare la tratament ca consecințe a inflamației persistente. Mecanismele remodelării bronhiilor includ următoarele fenomene:

- teren pentru remodelarea bronhiilor prezintă genele, care determină gravitatea și cronicizarea astmului bronșic: gena lanțului alfa a receptorului IL4 (IL-4RA) (gena IL-4Ra codifică alfa-lanțul receptorului pentru IL-4, care provoacă proliferarea limfocitelor B și sinteza IgE); este gena responsabilă de dezvoltarea reacțiilor alergice; și gena CC16 (*Clara Cells*) – au fost identificate alelele genei CC16, care la homozigoți provoacă predispoziția la astmul bronșic (cca 10% din populație);
- hipertrofia celulelor secretorii;
- hiperplazia glandelor bronhiale;
- hipertrofia stratului muscular;
- substituția epitelului ciliar cu celule aciliare (celule Clara);
- fibrozarea peretelui bronhial;
- îngroșarea membranei bazale reticulare;
- angiogeneza;
- transformarea fibroblastelor în miofibroblaste cu fibrozarea și remodelarea ulterioară a alveolelor;
- sinteza excesivă a proteinelor matricei extracelulare (colagene, substanța fundamentală)

Remodelarea bronhiilor este mediată de factorii de creștere (principalul – TGF-beta1), citokine, chemochine secretate de epiteliocite, celulele inflamatoare, fibroblaste, miofibroblaste.

Limfocitele și celulele parenchimale secretă activina A – citokina multifuncțională din superfamilia factorilor transformatori de creștere β cu rol în histogeneză și reparația tisulară. Mastocitele stratului subepitelial produc activina A, care conduce la proliferarea miocitelor netede.

Manifestările clinice a puseului de astm bronșic se desfășoară pe etape.

Prima fază a accesului, care survine la contactul cu alergenul exogen, exacerbarea infecției respiratorii, la efort fizic și a. sunt prevestitorii (sgârâiet în gât, strănut, tuse, lacrimație, respirația îngreuiată).

Faza a doua – manifestare completă – respirația cu inspir scurt, expir greu, forțat, îndelungat, cu raluri siflante, sufocare, senzația lipsei de aer. Din cauza obstucției alveolare și expirului îngreuiat are loc reținerea aerului în alveole în expir – survine emfizemul pulmonar acut.

În faza rezoluției sub acțiunea terapiei bronhorelaxante simptomele reversează – scade dispneea, apare tusea cu spută vâscoasă, sticloasă, care conține conglomerate cu forma bronhiilor, în spută – cristale Charco-Leyden, eozinofile.

Caracteristica respirației externe în puseul de astm bronșic:

- crește rezistența aerodinamică a bronhiilor;
 - scade ventilația pulmonară – hipoventilația;
 - scade raportul ventilație/perfuzie;
 - inspir scurt, expir forțat, prelungit – dispnee expiratorie;
 - hipoxie cu hipercapnie, acidoză respiratorie
 - crește volumul end-expirator;
 - crește volumul rezidual, scade capacitatea vitală, scade rezerva expiratorie;
 - scade volumul respirator și minut-volumul respirației;
 - scade viteza maximă a expirului;
 - hipefuncția și surmenajul mușchilor respiratori, implicarea în respirația în repaus a mușchilor respiratori auxiliari;
 - tuse cu spută vâscoasă, eozinofilă;
 - hiperaerația pulmonilor (emfizem acut sau cronic);
 - raluri siflante, poziție forțată a corpului;
-
- acrocianoză.
 - hipoxia alveolară și spasmul reflex a arteriolelor circuitului mic cu hipertensiune pulmonară precapilară;

- fibrozarea vasculaturii circuitului mic scade perfuzia plămânilor; scade pO₂;
- În astmul bronșic fără remodelarea bronhiilor obstrucția poartă caracter funcțional, intermitent, este reversibilă spontan sau sub acțiunea medicamentelor; în BCOP obstrucția poartă caracter organic, persistent, refractar la terapie.

Principii terapeutice:

Terapia astmului bronșic depinde de varianta patogenetică, dar, deoarece sindromul obstructiv are aceleași legături patogenetice, unele principii terapeutice sunt comune:

- înlăturarea factorilor de risc – contactul cu alergenele, iritanții nespecifici, factorilor flogogeni;
- terapia de urgență a acceselor obstructive: β_2 –agoniștii; anticolinergicele (atrovent); metilxantinele (eufilina); glucocorticosteroizii topic și sistemic;
- tratamentul de bază: β_2 -adrenomimeticele; stabilizatorii mastocitelor (cromonii); glucocorticosteroizii - topic sau sistemic; antagoniștii receptorilor leucotrienelor (montelukast); anticorpii monoclonali contra citokinelor, interleukinelor; anticorpi monoclonali contra IgE (omalizumab – fixarea IgE în sânge - IgE nu acced la mastocite); mastocitele nu degranulează și nu generează mediatori alergici.
- imunoterapia alergen-specifică (doar sub controlul medicului în cabinete special amenajate): hiposensibilizarea prin utilizarea intradermală a alergenului sensibilizant cert stabilit în doze crescânde; în rezultat echilibrul imunologic se deplasează în favoarea Th1 cu scăderea citokinelor proinflamatoare și creșterea IL-10 antiinflamatoare; diminuarea sintezei IgE și sinteza IgG blocante, care fixează alergenul în sânge și evită interacțiunea cu mastocitele sensibilizate;
- bronholiticele – lichifeiază sputa, facilitează expectorația și epurarea bronhiilor;
- terapia antibacterială și antiinflamatoare.

IV. Fiziopatologia pneumofibrozei

Fibroza pulmonară este stadiul final al multor boli difuze pulmonare, caracterizate prin exces de matrice extracelulară și reducerea parenchimului, distrucția arhitecturii pulmonilor și insuficiență respiratorie.

Principial sunt evidențiate două forme de fibroză pulmonară: fibroza pulmonară idiopatică (cu etiologie necunoscută cert) și fibroza pulmonară cu cauze stabilite.

Fibroza pulmonară cu cauze stabilite

Fibroza pulmonară este o complicație a altor boli pulmonare cu etiologie determinată sau reacție adversă la unele medicamente. Cauzele stabilite a fibrozei pulmonare sunt multiple:

1. medicamente – amiodaron (antiaritmice, antianginale); nitrofurane, citostatice (metotrexat);
2. radiația ionizantă - radioterapia tumorilor cu localizare toracică;
3. poluanți atmosferici corpusculari – praf de cărbune, metalic, de silicați, asbest – provoacă patologii pulmonare inflamatoare cu denumirea generică pneumoconioze;
4. alergene inhalatoare (vegetale, animale, menagere, ocupaționale) – provoacă inflamație cronică alergică, astm bronșic;
5. fumul de țigară;
6. bolile autoimune – colagenoze, sclerodermia, Lupusul eritematos, diabetul zaharat și a.;
7. infecțiile pulmonare – alveolitele interstițiale cronice;
8. bolile pulmonare specifice (mucoviscidoza, sarcoidoza, tuberculoza).

Efectul comun al tuturor factorilor etiologici este capacitatea de a provoca injurii pulmonare cu inflamație consecutivă și reparație aberantă, nehomeostatică, hiperregenerativă cu producția surplusului de țesut conjunctiv (colagen), care infiltrază (indurează) pulmonii, denaturează arhitectura organului (remodelare patologică), dereglează funcțiile și conduce la insuficiența organului.

Patogenia procesului de fibrozare a pulmonilor

1. Prototipul fiziologic al procesului de fibrozare este reparația adecvată postalterativă a epitelului alveolar, care decurge în conformitate cu structura și fiziologia pulmonilor.

Epiteliul alveolar constă din celulele specifice – alveolocite (epiteliocite alveolare), membrana bazală și matricea extracelulară, care separă epiteliul de vasele sanguine. Epiteliul alveolar constă din două fenotipuri de epitheliocite – tip I și tip II. Alveolocitele tip I prezintă celule

diferențiate cu funcție difuzională alveolo-capilară. Din alte funcții face parte elaborarea factorilor imunității naturale. Epiteliocitele tip II sunt celule nediferențiate, predecesori a epiteliocitelor I – în injurii se diferențiază în epiteliocite I cu rol de restaurare a epiteliului alterat. Încă o funcție importantă a epiteliocitelor tip II este sinteza surfactantului – a proteinelor surfactante A,B,C și fosfolipidelor.

Procesul de regenerare a epiteliului alveolar decurge după diferite scenarii în funcție de două circumstanțe: caracterul factorului alterativ și durata acțiunii - acțiune discretă, o singură lovitură sau acțiune repetată, persistentă în serie sau recurentă. În toate cazurile debutul reparației decurge lafel.

Debutul reparației la acțiunea discretă, moderată a factorului nociv este următorul. Factorul nociv alterează concomitent epiteliul și matricea extracelulară, iar procesul de regenerare urmează să restituie ambele structuri. Consecutiv alterației epiteliocitele tip II proliferază și se diferențiază în celule de tip I și astfel recuperează epiteliocitele pierdute și restabilesc integritatea epiteliului alveolar.

Restaurarea matricei extracelulare este asigurată de fibroblastele rezidente în plămâni și de fibroblastele neo-formate. Mecanismul de neo-formare a fibroblastelor necesare pentru regenerarea matricei extracelulare decurge conform unui program genetic universal, care este crucial în organogeneza în perioada de dezvoltare embrionară, dar se păstrează și în procesele reparative fiziologice în perioada postnatală. Acest mecanism este denumit tranziția sau trans-diferențierea fenotipică epitelial-mezenchimală (EMT) – transformarea celulelor epiteliale în fibroblaste active - miofibroblaste producătoare de matrice extracelulară. De menționat, că fenomenul de tranziție este reversibil, bidirecțional – este posibilă și tranziția mezenchimal-epitelială. O altă sursă de fibroblaste este procesul de trans-diferențiere a endoteliocitelor în fibroblaste – tranziția endotelial-mezenchimală (EndMT). Moment important este faptul, că fenomenul de tranziție fenotipică a celulelor este posibil în epiteliul și endoteliul din toate organele – pulmoni, ficat, pancreas, rinichi, vase sanguine, ceea ce indică universalitatea mecanismelor regenerative în organism. Or atât procesele de regenerare, cât și procesele de fibrozare în aceste organe se supun aceluiași legități comune.

Tranziția epitelial-mezenchimală reprezintă o manifestare a capacității de plasticitate a celulelor epiteliale și mezenchimale - capacitatea de a se transforma reciproc. Pe parcursul transformării celulele epiteliale pierd fenotipul epitelial și capătă fenotip mezenchimal și *vice-versa*.

Celulele cu fenotip epitelial posedă următoarele proprietăți: sunt reciproc atașate lateral prin proteinele de adeziune intercelulară (E-caderine, catenine, actină), formând un strat continuu și totodată sunt atașate la membrana bazală prin integrine, formând un strat coerent continuu tridimensional de celule – bariera alveolo-capilară cu permeabilitate selectivă. Altă caracteristică a celulelor epiteliale este polaritatea apico-bazală: se disting doi poli celulari – polul apical, care face contact cu aerul alveolar și polul bazal, care face contact prin membrana bazală cu spațiul extracelular mezenchimal-stromal. Astfel epitelioците sunt celule aranjate strict arhitectonic, ocupă poziție topică stabilă, fără capacitatea de motilitate și migrare.

Celulele mezenchimale de orice origine și apartenență de organ, spre deosebire de celulele epiteliale, nu au poziție fixată de structurile organului, nu formează joncțiuni intercelulare, posedă motilitate și mobilitate - se deplasează liber în spațiul extracelular și la distanță în alte organe, sunt non-polare – plasmolema are proprietăți omogene pe toată suprafața.

Celulele mezenchimale din spațiul extracelular al epiteliului alveolar sunt fibroblastele. Fiziologic fibroblastele alveolare se află în stare de repaus relativ, mențin homeostazia cantitativă și calitativă a matricei extracelulare prin sinteza proteinelor (predominat colagene de diferite tipuri - I,III,IV etc., elastină, fibronectină) și componenții substanței fundamentale (proteoglicane, glucozoaminoglicane). *Turnover*-ul matricei este reglat de fibroblaste prin expresia enzimelor de sinteză a matricei, enzimelor degradante a matricei (metaloproteinazele) și inhibitorilor metaloproteinazelor. Echilibrul acestor factori mențin homeostazia matricei extracelulare; dizechilibrul cu predominarea sintezei și inhibiția degradării conduce la acumularea excesivă a matricei – fibrozarea organului.

Transformându-se în celulă mezenchimală, epitelioцитul se detașează de la alte celule vecine și de la membrana bazală, expresează alfa-SMA (*Alpha-smooth muscle actin*), devin mobile și se pot deplasa liber în spațiul interstițial și la distanță în alte organe. Merită de menționat importanța general biologică a tranziției

epitelial-mezenchimale (EMT) și rolul patogenetic al acestui proces în creșterea invazivă și metastazarea tumorilor maligne epiteliale. Malignizarea epitelioцитului include și EMT – transformarea celulei sedentare, fixate în celulă cu proprietăți mezenchimale: capacitatea de a se detașa din plastul epitelial, de a se infiltra în spațiul interstițial, de a migra în limitele organului (creștere invazivă) și de a emigra la distanță – metastazarea.

Or procesele reparative și procesele de fibrozare au mecanisme comune; procesul de fibrozare este privit ca proces reparativ exagerat, devenit necontrolabil și perpetuu

Particularitățile patogenetice a procesului reparativ fiziologic și a procesului patologic de fibrozare.

1. Reparația fiziologică provocată de injurie induce transformarea epitelioцитului alveolar în fibroblast conform următorului scenariu. Injuria epitelului și fenomenele asociate (produsele de alterație celualră, hipoxia, acidoza, stresul oxidativ, stresul mecanic, stresul mitocondrial, stressul reticulului endoplasmatic) expresează gena *Snail1* (*Zinc finger protein SNAI1*) – o proteină transcripțională, care promovează represiia genelor moleculelor de adeziune intercelualră (E-cadherine, catenine, actina); supresia acestor gene conduce la detașarea epitelioцитelor de la celulele vecine și acapararea fenotipului de fibroblast. Fibroblasul neformat pierde polaritatea apico-bazală, se modifică citoscheletul și prin expresia *Alpha-smooth muscle actin* devine mobil și apt să migreze. Fibroblastul nou format secretă metaloproteaze matriceale (MMP), care degradează membrana bazală alveolară și prin breșa formată emigrează în spațiul extracelular.

În spațiul extracelular fibroblastele se transformă în forma activă – miofibroblastele, care secretă mediatori, factori de creștere, citocine (TGF-beta, CTGF, PDGF, *insuline-like growth factor*, chemochine), care au efect dublu: promovează trans-diferențierea altor epitelioцитe neimplicate în injurie și concomitent activează trans-diferențierea fibroblastelor rezidente silențioase, neactive în fenotip activ – miofibroblastele.

Miofibroblastele active sunt principalii promotori a reparației matricei: sintetizează componenții matriceali (colagene, substanța fundamentală). Efectul remarcabil al factorilor de creștere este stimularea

sintezei colagenului, din care cauză sunt denumiți factori profibrotici. Din factorii de creștere cel mai potent profibrotic este TGF-beta1, din care cauză și este privit ca cea mai posibilă țintă a terapiei antifibrotice.

Caracteristicile specifice ale miofibroblastelor: expresia alfa- SMA, care le face mobile, activarea proceselor sintetice de colagen, comutarea sintezei colagenului tip III la colagen tip I (fibre groase, rigide, refractare la enzimele proteolitice), care infiltrează matricea extracelulară. Concomitent miofibroblastele sintetizează factorii de creștere, citokine, chemochine, care prin efect paracrin activează fibroblastele rezidente în matricea extracelulară, implicându-le în procesul de regenerare cu expansia procesului, iar prin efect autocrin (miofibroblastele posedă receptori membranari pentru citochinele secretate de ele însuși) se autoactivează – astfel procesul devine autocatalitic, și continuă până la restabilirea defectului.

Astfel prin activitatea concomitentă a epitelocitelor tip II și fibroblastelor (rezidente, transformate prin EMT sau recrutate din circulație) are loc restituția epiteliului alveolar și a matricei extracelulare.

Odată cu restabilirea integrității epiteliului și matricei prin *feed-back* negativ are loc apoptoza miofibroblastelor, iar detritul celular și corpii apoptotici sunt fagocitați de macrofagele rezidente și monocitele recrutate din circulație de chemochinele secretate de miofibroblaste. Astfel finisează reparația fiziologică fără inflamație cu restituirea epiteliului și matricei extracelulare în volum homeostatic (fără fibrozarea organului).

2. A doua variantă de reparație protectivă se observă în inflamațiile cronice specifice (tuberculoza). În această variantă debutul decurge conform scenariului descris în prima variantă, doar că persistența patogenului provoacă secreția abundentă îndelungată a chemochinelor de către miofibroblaste cu activarea celulelor mezenchimale locale (mastocite, macrofage) și recrutarea celulelor inflamatoare din circulație (eozinofile, neutrofile, monocite, limfocite) – survine inflamația cronică locală cu formarea granulomului (tuberculomul) sau focare izolate de țesut conjunctiv – cicatrice.
3. A treia variantă de regenerare se întâlnește la acțiune îndelungată, repetată sau continuă a factorilor patogeni (nocivități aerogene – prafuri, fibre, aerosoluri, fum industrial, fum de țigară, substanțe toxice), care afectează concomitent întregul parenchim pulmonar. În aceste cazuri procesul reparativ pornit fiziologic se transformă în proces reparativ aberant – proces patologic de fibrozare a

pulmonilor. Alterarea continuă a epitelocitelor alveolare provoacă transformarea masivă a epitelocitelor tip II în fibroblaste cu două consecințe patologice majore. Prima consecință este activarea și proliferarea miofibroblastelor, sinteza excesivă de matrice și depuneri difuze de colagen în matricea extracelulară, refracteritatea colagenului la degradarea enzimatică, areactivitatea miofibroblastelor la stimuli apoptotici, ceea ce face procesul reparativ de neoprit, perpetuu. Survine acumularea excesivă de matrice extracelulară – fibroza.

A doua consecință constă în faptul, că trans-diferențierea îndelungată a epitelocitelor II conduce la epuizarea populației, ceea ce, paralel cu alterarea continuă a epitelocitelor tip I, formează defectul epiteliului, care este înlocuit cu țesut conjunctiv. Or se instalează fibroza pulmonară: reducerea parenchimului pulmonar și excesul de țesut conjunctiv.

Paralel cu distrucția parenchimului are loc și distrucția stromei în întregime: fibrozarea capilarelor alveolare cu reducerea vasculaturii, creșterea rezistenței vasculare în circuitul mic, hipertensiunea pulmonară precapilară, hiperfuncția ventricolului drept cu rezistență, hipertrofia concentrică, cardiofibroza și insuficiența ventricolului drept cu toate consecințele specifice.

Rezumativ se poate de afirmat, că pneumofibroza la acțiunea îndelungată asupra pulmonilor a factorilor nocivi reprezintă reparația excesivă și aberantă a injuriilor pulmonare.

Fibroza pulmonară idiopatică (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) rămâne până în prezent problemă nerezolvată de știința și practica medicală.

IPF este una din cca 200 de forme clinice a fibrozei pulmonare (FP), care afectează 1 din 200 de personae adulte cu vârsta de peste 60 ani. În SUA cca 200.000 de personae trăiesc cu PF; cca 50.000 de cazuri noi se înregistrează fiecare an și cca 40.000 de americani mor de IPF anual.

Fibroza pulmonară idiopatică este forma comună a fibrozei pulmonare difuze cu caracter de boală progresantă, cu rata de supraviețuire după stabilirea diagnosticului de cinci ani egală cu 20%, ceea ce denotă lipsa terapiei eficiente. În Regatul Unit peste 3000 de pacienți mor anual din cauza IPF, iar incidența bolii crește anual cu 11%.

Etiologia concretă a IPF nu este cunoscută – sunt evidențiați doar factorii de risc și predispoziții cu implicare posibilă în dezvoltarea bolii.

Fibroza pulmonară este rezultatul final al diferitor boli inflamatoare pulmonare cu substituția parenchimului pulmonar cu fibre de colagen. Țesutul fibros indurează pulmonii, reduce complianța și elasticitatea alveolelor, reduce spațiul alveolar cu insuficiență respiratorie ventilatorie, dezorganizează matricea extracelulară și îngreuează difuzia alveolo-capilară cu insuficiență respiratorie difuzională. Fibrozarea capilarelor alveolare reduce vasculatura pulmonară și perfuzia pulmonilor cu insuficiență respiratorie perfuzională, crește rezistența în circuitul pulmonar - survine hipertensiunea pulmonară precapilară, suprasolicitarea ventriculului drept cu presiune, hipertrofia, fibroza ventriculului drept, insuficiență cardiacă dreaptă (cord pulmonar cronic).

Insuficiența respiratorie mixtă (ventilatorie, difuzională, perfuzională) în asociație cu insuficiența circulatorie cardiogenă la rând cu terapia ineficace determină rezoluția fatală a fibrozei pulmonare.

Patogenia fibrozei pulmonare idiopatice.

Pneumofibroza pulmonară idiopatică este procesul patologic fără cauză determinantă cert evidențiată. Totuși trebuie de menționat, că datorită realizărilor recente devin cunoscute mecanismele implicate în această formă de fibroză, care o fac «mai puțin» idiopatică.

Patogenia IPF nu este dezvăluită completamente. În prezent sunt cunoscuți factorii de risc a fibrozei, celulele participante, mediatorii profibrotici, mecanismele sintezei și acumulării matricei extracelulare, modificările structurale și dereglările funcționale a organului fibrozat. Lipsște conceptul integral al procesului, interrelațiile de cauză-efect, lanțul patogenetic integral, ceea ce împiedică elaborarea principiilor terapiei patogenetice și profilaxiei procesului fibrotic. Din această cauză fibroza rămâne patologie practic incurabilă – unica metodă de profilaxie este evitarea contactului cu factorii declanșatori, iar scopul terpaiei la etapa actuală nu este reversia pozitivă a procesului, ci stoparea sau încetinirea progresiei.

Pneumofibroza idiopatică (IPF) este o boală pulmonară asociată cu vârsta, cu predispoziție genetică, cu evoluție progresantă, ireversibilă. Se cunoaște, că fibroza idiopatică poate fi declanșată de aceieași factori

etiologici comuni pentru toate formele de fibroză pulmonară, însă există persoane cu un anumit teren constituțional, care le atribuie o susceptibilitate mai mare la factorii de risc comparativ cu persoanele cu genotip intact.

Susceptibilitatea individuală la procesul de fibrozare depinde de mai mulți factori:

a) vârsta înaintată; b) răspuns constituțional exacerbă la injurii și inflamație; c) fibroblastele cu fenotip profibrotic exagerat; d) predispoziția constituțională proinflamatoare – inflamația nu sistează concomitent cu înlăturarea agentului flogogen; e) susceptibilitatea aberantă a epitelocitelor alveolare la acțiunea factorilor nocivi cu transformarea în fibroblaste; f) acumularea abundentă în matricea extracelulară a fibroblastelor/miofibroblastelor cu producție excesivă de matrice extracelulară; g) rezistența fibroblastelor la *feed-back*-ul negativ homeostatic, ceea ce atribuie procesului fibrozant caracter perpetuu; h) refracteritatea miofibroblastelor la factorii apoptogeni; i) caracterul autoprogresant al procesului fibrozant; j) caracterul ireversibil cu rezistență la terapia antifibrotică cu glucocorticosteroizi.

În prezent se consideră, că IPF rezultă din predispoziția genetică a epitelului alveolar la acțiunea *trigger*-lor exogeni – ipoteza loviturilor multiple (“*multiple hit hypothesis*”). Or IPF este rezultatul injuriilor multiple asupra pulmonilor susceptibili la procesele fibrotice.

Factorii de risc a fibrozei pulmonare idiopatice.

a) Predispoziția genetică – caracterele genetice, care cresc susceptibilitatea pulmonilor la acțiunea factorilor nocivi și la fibroză. Caracterul familial al IPF este confirmat în cazul, în care doi sau mai mulți membri din familie sunt afectați.

La persoanele cu fibroză pulmonară idiopatică se disting modificări genice și epigenice ale genomului. Alterațiile epigenice prezintă modificarea activității genelor fără alterarea codului genetic. Modificările epigenice se referă la metilarea ADN și modificările histonilor. Fumul de țigară și vârsta sunt principalii efectori a modificărilor epigenice cu metilarea ADN. Vârsta este terenul epigenic, care crește susceptibilitatea plămânilor la factorii nocivi cu rezoluție în fibroză. (Incidența IPF crește exponențial la vârsta de peste 60 ani).

Predispoziția genetică la IPF este și în relație și cu mutațiile unor gene: mutația genei ELMOD2 (*engulfment and motility (ELMO) domain-containing proteins*) are rol patogenetic în fibroza pulmonară prin faptul, că această genă asigură imunitatea antivirală - expresia ELMOD2 mRNA este redusă în plămânii pacienților cu IPF în comparație cu persoanele sănătoase, ceea ce diminuează imunitatea antivirală și predispune la pneumonite interstițiale și fibroză; mutația genei SP-C, care codifică sinteza proteinei surfactante alveolare C: este frecvent identificată la copiii cu pneumonii idiopatice severe. Atât la copii, cât și la adulți mutația genei SP-C este asociată cu pneumonia interstițială nespecifică, pneumonia interstițială descuamantă și proteinozele alveolare cu fibroză pulmonară;

- mutațiile genelor SP-A codificatoare de proteina surfactantă A - conduc la disfuncția celulelor alveolare tip-II; are loc *misfolding*-ul (malformarea) proteinelor sintetizate *de novo*, retenția proteinelor în reticulul endoplasmatic și incapacitatea degradării proteinelor *mal*-formate – survine fenomenul general denumit stresul reticulului endoplasmatic;
- mutațiile genei MUC5 se asociază cu hipersecreția mucozală, obturația bronhiilor și cu IPF;
- mutațiile genei hTERT (*human telomerase reverse transcriptase*) – gena reglează restabilirea telomerilor – aceste mutații conduc la scurtarea progresantă a telomerilor, îmbătrânirea și apoptoza prematură a celulelor, ceea ce afectează stabilitatea și longevitatea celulelor epiteliale alveolare și dereglează homeostazia epiteliului alveolar – epiteliul devine vulnerabil la alterații, cu capacitate redusă de regenerare și tendință spre fibroză;
- mutațiile genelor, care afectează capacitatea regenerativă sau provoacă injuria/apoptoza celulelor epiteliale alveolare tip II au fost identificate la pacienții cu IPF. În procesul fibrozării injuria celulelor tip II este crucială și este depistată la 70–80% din pacienții cu IPF. În prezența celulelor alterate crește diferențierea fibroblastelor și producția de collagen.

Se consideră, că terenul ereditar modificat face pulmonii susceptibili la factorii de risc nespecifici și contribuie la transformarea procesului reparativ fiziologic în proces patologic de fibrozare.

b. Infecția virală. Cea mai frecventă asociație a IPF se evidențiază cu virusul Epstein–Barr (EBV), virusul herpesului uman 7 și 8, citomegalovirusul, virusul hepatitei C, virusul Herpes simplex, parvovirusul B19.

Virusii provoacă pneumonitele interstițiale cu evoluția în fibroză.

c) Refluxul gastro-esofageal este evidențiat la 90% de pacienți cu IPF. Rol potential patogen are aspirația cronică a micropicăturilor conținutului gastric cu compuși agresivi (acid clorhidric, pepsina), care afectează persistent epitelul alveolar și provoacă inflamație, răspuns reparativ cronic cu finalitate în fibroză.

Utilizarea inhibitorilor pompei protonice, care inhibă secreția și aciditatea gastrică, crește supraviețuirea pacienților cu IPF.

d) Îmbătrânirea. Incidența IPF crește cu vârsta – se înregistrează o incidență crescută la persoanele cu vârsta peste 60 ani. Îmbătrânirea este progresia spre moarte prin pierderea funcțiilor și creșterea slăbiciunii organismului. Îmbătrânirea fiziologică decurge sincron în toate celulele organelor, inclusiv și în epitelocitele alveolare. Modificările celulare paralele vârstei în epitelocitele alveolare au rol patogenetic în IPF prin următoarele mecanisme:

- paralel cu îmbătrânirea celulei are loc instabilitatea genomică și susceptibilitatea la mutații;
- scurtarea și pierderea funcției protective a telomerilor;
- pierderea proteostaziei celulare – dereglări cantitative și calitative a proteinelor sintetizate;
- disfuncții mitocondriale;
- depleția celulelor-stem și celulelor epiteliale alveolare tip II, surse regenerative pentru epitelul alveolar;
- alterarea comunicării intercelulare.

e) Fumul de țigară. Un receptor localizat în exclusivitate pe epitelocitele tip 1 este receptorul membranal RAGE (*receptor for advanced glycation end products*), care percepe producția fumului de țigară și sunt implicați în patogenia fibrozării și bolii pulmonare obturative cronice (COPD).

f) Inflamația cu citokinele proinflamatoare. Recrutarea, proliferarea și trans-diferențierea fibroblastelor, superproducția de matrice extracelulară este suscitată de o rețea complexă de citochine inflamatoare, chemochine secretate de celulele inflamatoare. Citochinele – cheie profibrotice sunt TNF- α , TGF- β , *monocyte chemotactic protein (MCP)1/CCL2*, *macrophage inhibitory protein (MIP)1 α /CCL3* și T-helper (Th)2-chemokine - sCCL17 CCL18 and CCL22 [32, 33].

TNF- α joacă rol central în stimularea răspunsului inflamator, adeziunea intercelulară, emigrarea transendotelială, suscitarea producției citochinelor și chemochinelor de celulele inflamatoare în faza timpurie a inflamației.

TGF- β este cel mai potent mediator profibrotic: recrutează și activează monocitele și fibroblastele, induce producția matricei extracelulare (ECM), induce diferențierea fibroblastelor în miofibroblaste, trans-diferențierea epitelioцитelor și endoteliocitelor în miofibroblaste..

TGF- β promovează transcripția genei producătoare de ECM: collagen, fibronectină, proteoglicane și supresează activitatea metaloproteinazelor matriceale, a activatorului plasminogenului și elastazei, ceea ce rezultă în inhibiția degradării collagenului.

TGF- β 1 este cel mai important mediator implicat în IPF. Alveolocitele tip II (AEC2s) produc TGF- β 1 ca consecință a stresului reticulului endoplasmatic și răspunsul proteinelor malformate (*unfolded protein response, UPR*). TGF β 1 este un profibrotic potent: promovează apoptoza celulelor epiteliale, tranziția epitelial-mezenchimală, migrarea celulelor epiteliale, producția altor mediatori profibrotici, recrutarea fibrociților circulanți, activarea fibroblastelor, proliferarea și transformarea în miofibroblaste, producția VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), CTGF (*connective-tissue growth factor*) și altor mediatori profibrotici.

Proprietatea generală a factorilor de risc și cauzelor enumerate, care conduc la IPF este caracterul aberant al procesului de reparație, care rezultă cu fibrozarea perpetuă, autoprogresantă a organului. Procesul de fibrozare devine autoprogresant în următoarele condiții:

- a. acțiunea cronică și repetată a factorilor nocivi cu persistența alternantă a proceselor distrucție/reparație;
- b. injuriile repetate și persistente induc inflamația – celulele inflamatoare secretă în abundență citochine proinflamatoare (IL-1,6, TNF- α), factori de creștere, care suscită sinteza continuă exacerbată de colagen, depuneri excesive în ECM și remodelarea țesutului;
- c. secreția mediatorilor profibrotici în spațiul interstițial activează în mod paracrin și la distanță fibroblastele din zonele neafectate – procesul capătă caracter difuz cu implicarea întregului pulmon;
- d. autoactivarea autocrină a miofibroblastelor prin autoreceptori membranari pentru mediatorii proprii secretați face procesul autoprogresant;
- e. susceptibilitatea constituțională a fibroblastelor la factorii profibrotici la persoanele cu predispoziție la fibroză;
- f. stresul reticulului endoplasmatic (ER). Activitatea celulară rezultă hiperproducția de proteine și suprasolicitarea reticulului endoplasmatic, ceea ce conduce la stresul celular - activarea răspunsului la proteinele neconformate (*unfolded protein response*, UPR). Activarea UPR are câteva consecințe: activarea căii apoptotice intrinseci, producția mediatorilor profibrotici (TGF- β 1, PDGF, chemokine 12).

Manifestările clinice ale fibrozei pulmonare

Fibroza pulmonară conduce la reducerea complianței și elasticității parenchimului pulmonar cu dereglări ventilatorii, îngroșarea matricei extracelulare cu dereglarea difuziei alveolo-capilare, reducerea vasculaturii pulmonare cu dereglări perfuzionale, creșterea rezistenței vasculare în circuitul mic, hipertensiune pulmonară precapilară, cordul pulmonar cronic – în rezultat survine insuficiență respiratorie mixtă și insuficiența circulatorie cardiogenă.

Principalele manifestări clinice a fibrozei pulmonare:

1. Snindromul hipoxiei respiratorii mixte;
2. Sindromul hipertensiunii pulmonare precapilare;

3. Sindromul cord pulmonar cronic cu insuficiență cardiacă dreaptă;
4. Sindromul astenic.

Principiile terapiei patogenetice a fibrozei pulmonare este în curs de elaborare

1. Terapia specifică lipsește
2. Tratatamentul bolilor cu rezoluție în fibroză pulmonară
3. Evitarea factorilor nocivi declanșatori
4. Oxigenoterapia
5. Transplant de pulmoni.
6. Terapia antifibrotică. Din remediile cu caracter antifibrozant fac parte:
 - pirfenidone (pyridine) – efect combinat anti-inflamator, anti-oxidant și anti-fibrotic – reglează expresia TGF- β , inhibă fibroblastele și sinteza collagenului;
 - nintedanib – inhibitor multiplu a receptorilor tirozin-kinazici implicați în fibroză, inclusiv receptorii factorului de creștere derivat din plachete (PDGF), receptorii factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și factorului de creștere a fibroblastelor (FGF), care au demonstrat în experiment capacitatea de a preveni dezvoltarea fibrozei.
 - glucocorticosteroidii – inhibă inflamația și regenerarea țesutului conjunctiv.

Profilaxia

- evitarea contactului cu nocivitățile aerogene
- tratamentul bolilor pulmonare inflamatoare
- renunțul la fumat
- monitoringul pacienților tratați cu medicamente antiaritmogene.

V. Fiziopatologia cirozei hepatice

Ciroza hepatică - din greacă «*kirrhos* - oranj». Pentru prima dată termenul ciroza a fost introdus în lexiconul medical de către medicul francez T. H. Laenec (1819).

În conceptul modern ciroza hepatică este o boală polietiologică cronică, etapa finală a multor patologii hepatice cu evoluție succesivă progresantă (*end stage liver disease*), care include mai multe procese consecutive: alterarea (necroza, distrofia) parenchimului ficatului și țesutului interstițial, inflamația, fibrozarea difuză reversibilă a spațiilor interstițiale, regenerarea în focar a hepatocitelor și cirozare - fibrozare nodulară ireversibilă cu înlocuirea parenchimului hepatic cu țesut conjunctiv și dezorganizarea arhitectonicei ficatului, care finalizează cu hipertensiune portală și insuficiență hepato-celulară. Astfel se evidențiază diferența dintre fibrozare și cirozare: fibroza ficatului reprezintă formarea excesivă difuză a țesutului conjunctiv în spațiile interstițiale perisinusoidale Disse a ficatului, dar cu păstrarea structurii lobulare normale; ciroza reprezintă fibrozarea plus remodelarea ficatului, transformarea nodulară (pseudolobulară) a parenchimului ficatului pe fondal de necroză persistentă, inflamație și regenerare cu rezoluție în hipertensiune portală, insuficiență hepato-celulară și disfuncții multiviscerale.

Conform recomandărilor OMS ciroza hepatică reprezintă etapă finală a alterației cronice a ficatului, însă în medicina practică termenul urmează a fi utilizat ca o nozologie de sine stătătoare.

Epidemiologia

Conform rezultatelor necropsiei ciroza hepatică se depistează la 7-10% de cadavre a persoanelor cu vârsta peste 40 ani; incidența cirozei hepatice la bărbați depășește de 2 ori incidența cirozei la femei. În țările dezvoltate ciroza hepatică intră în lista celor șase top-cauze de deces a populației de vârsta 35-60 ani.

Luând în considerație faptul, că ciroza hepatică este etapa finală ireversibilă și incurabilă a numeroaselor patologii hepatice (remediul radical – transplantul de ficat), este necesar de a depista și trata bolile hepatice la etapele timpurii reversibile.

Clasificarea etiologică a cirozei hepatice.

Bolile cu evoluție în ciroză:

1) hepatitele virale (B,C,D,G); 2) boala alcoolică a ficatului; 3) boala nealcoolică a ficatului; 4) boli hepatice metabolice ereditare; 5) afecțiuni toxice și medicamentoase a ficatului; 6) obstrucția intra- și extrahepatică a tractului biliar; colangiopatii; 7) insuficiența circulatorie dreaptă; 8) hepatita autoimună

Patogenia generală a cirozei hepatice.

Lanțul patogenetic al cirozei hepatice include următoarele procese patologice în evoluție succesivă:

- a. alterarea primară polietiolologică a hepatocitelor și sistemului biliar (leziuni celulare, distrofie, necroză);
- b. inflamația parenchimului hepatic;
- c. fibrozarea difuză interstițială (reversibilă);
- d. regenerarea neorganizată arhitectonic a hepatocitelor;
- e. cirozarea - formarea septurilor fibrotice în parenchimul lobular; formarea de noduli fibrotici (pseudolobuli hepatici);
- f. remodelarea sistemului hemocirculator lobular - capilarizarea sinusoidelor, formarea de șunturi vasculare intrahepatice (arterio-portale, porto-cavale, porto-centrale); șunturi neoangiogenetice arterio-centrale;
- g. hipertensiune portală cu formarea de șunturi vasculare extrahepatice (porto-cavale) și insuficiența hepatică de șunt;
- h. alterarea secundară progresantă a hepatocitelor cu insuficiența hepato-celulară.

A. Patogenia alterației/inflamației ficatului în ciroza hepatică.

Alterarea hepatocitelor este o caracteristică specifică în evoluția cirozei ficatului, care depinde de particularitățile factorului patogen primar (etiologic) și poartă caracter nozologic; procesele ulterioare – inflamația, regenerarea, fibrozarea, cirozarea – sunt procese stereotipe, care evoluează conform legităților iminente indiferent de etiologia procesului primar și poartă caracter sindromatic.

Patogenia alterării primare este specifică factorului etiologic primar.

Intoxicația etanolică. Ciroza alcoolică.

Ciroza alcoolică constituie 40 – 80% de cazuri din numărul total de ciroză hepatică. Persoanele, care fac abuz alcoolic timp de cca 15 ani, fac ciroza de 7 ori mai frecvent decât persoanele care consumă alcoolul în doze moderate.

Noțiunea de consum moderat și abuziv de alcool este convențională. Conform cercetătorilor americani consum moderat se consideră 30 g alcool pur zilnic pentru bărbați și 15 g pentru femei. La majoritatea

pacienților ciroza hepatică s-a dezvoltat la bărbații, care consumau zilnic 60 ml de alcool pur și la femeiele, care consumau 20 ml alcool pur. Doza hepatotoxică a alcoolului este egală cu 40-80 g alcool pur/24 ore.

Abuzul alcoolic provoacă boala alcoolică a ficatului, care evoluează în stadii: steatoza ficatului, hepatita alcoolică, ciroza ficatului.

Hepatotoxicitatea etanolului include două mecanisme: toxicitatea mediată de însăși etanolul și toxicitatea mediată de produsul degradării etanolului în ficat - acetaldehida.

Toxicitatea proprie etanolului include câteva mecanisme: inducția citocromului P-450 (CYP2E1), care produce forme reactive de oxigen și stres oxidativ și creșterea raportului NADH/NAD, ceea ce inhibă beta-oxidarea acizilor grași – survine hiperlipidemia cu acizi grași liberi.

Acetaldehida manifestă toxicitate superioară etanolului prin următoarele mecanisme: peroxidarea lipidelor membranare, dereglarea transportului de electroni în mitocondrii, inhibiția reparației ADN, stimularea sintezei colagenului.

Etanolul, la fel ca și acetaldehida, conduce la sinteza în reticulul endoplasmatic a hialinei alcoolice (complex de proteine + fosfolipide + polizaharide) cu proprietăți autoantigenice; urmează sinteza de anticorpi și reacții autoimune.

Cel mai pronunțat grad de alterație se depistează în hepatocitele din zonele pericentrale ale lobulului hepatic (cea mai prost aprovizionată cu oxigen), unde și apare fibroza pericentrală (fibroza hialinică sclerozantă sau fibroza perivenulară). Marcher al alterației etanolice a ficatului sunt corpusculii Mallory în hepatocit (distrofia proteică).

Citokinele proinflamatoare eliminate de hepatocitele alterate, radicalii liberi provoacă reacție inflamatoare și activează celulele stelate Ito, care se transformă în miofibroblaste, proliferază și sintetizează proteinele și fibrele matricei extracelulare – mecanism-cheie în patogenia cirozei hepatice.

Infecția virală. Cirroza virală.

Hepatitele virale B,C,D,G conduc la ciroza virală în 30-40% de cazuri.

Mecanismul principal al alterării hepatocitelor în hepatitele virale este imuno-killingul efectuat de limfocitele CD8+, limfocitele CD45R0+, macrofagele CD68+. Consecințele *killing*-ului este apoptoza și citoliza hepatocitelor.

Există două căi de imuno-killing: anticorp-dependent și anticorp-independent.

Diferite specii de virus manifestă anumite particularități în patogenia hepatitei.

Virusul hepatitei B (HBV) pătrunde în celulă prin receptorul NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP*) membranar și este endocitat. NTCP este transportorul hepatospecific a acizilor biliari, dar concomitent și receptor celular pentru HBV și HDV. Virusul B nu este citopatogen: liza hepatocitelor, eliminarea virusului și rezoluția hepatitei depinde de răspunsul imun al gazdei.

În hepatita B acută replicarea activă a virusului conduce la sinteza proteinelor virale. Antigenul viral principal este HbcAg, care se acumulează pe membrana hepatocitului, stimulează sinteza IL-1b și interferonului, ceea ce conduce la acumularea limfocitelor T-citotoxice, NK – astfel sistemul imun elimină hepatocitele infectate împreună cu virusul.

În hepatita B cronică, spre deosebire de forma acută, lipsește răspunsul imun adecvat la replicarea virusului - posibil din cauza subproducției de interferon sau din cauza inhibiției răspunsului imun celular la interferon, sau din cauza, că limfocitele T-citotoxice sunt neeficace - în rezultat replicarea virusului continuă. Concomitent, sub influența *pressing*-ului imun virusul generează forme mutante de genom cu eschivarea de la supravegherea imunologică și nu este eliminat – urmează replicarea continuă a virusului, inflamația și distrucția progresantă a ficatului.

Alterarea ficatului în hepatita B are două mecanisme. La un grup de pacienți alterarea este mediată de hipersensibilitatea tip IV (limfocite citotoxice) în complex cu hipersensibilitatea tip III (imunocomplecși) cu evoluție în hepatită acută și cronică, dar și cu patologii extrahepatice - artrite și miozite, miocardită, alveolită, pancreatită, nefrită tubulo-interstițială.

La al doilea grup de pacienți alterarea decurge predominant cu complecși imuni ce conțin HBV: survin patologii extrahepatice foarte variate, predominant vasculite, boala serului, boala Reinaud,

periarteriita nodoasă, polineuropatie, glomerulonefrita cronică, patologii hematologice (citopenii, hemoliza autoimună, leucemii).

Virusul hepatitei C (HCV) este cauza principală a bolilor hepatice difuze cu progresare rapidă spre ciroză și carcinom hepatocelular. HCV exercită efect citopatogen direct asupra hepatocitelor. Virusul persistă timp îndelungat în organism cu cronicizare în 50-80% de cazuri. Anticorpul antiviral este înalt specific și nu pot înlătura variantele noi mutante de virus (eschivare imunologică) și permit reinfecția cu tulpine noi.

Virusul hepatitei D posedă acțiune citopatogenă directă asupra hepatocitelor, dar și citopatogenitate mediată prin imunitate. Anticorpul contra HDV se depistează la toți pacienții infectați, dar aceștia nu se asociază cu imunitatea. Alterarea virală a hepatocitelor provocată de virus și efectul direct inflamator al virusului induce inflamația, se activează celulele stelate Ito cu transformarea în miofibroblaste – se instalează hepatita cu evoluția ulterioară în ciroză.

Staza biliară. Ciroza biliară.

Staza biliară în ducturile intra- și extrahepatice provoacă ciroza biliară primară și secundară.

Ciroza biliară primară este o boală autoimună cu progresie îndelungată întâlnită predominant la femei de 40-50 ani. În 95% de cazuri patogenia este autoimună și constă în răspunsul autoimun la autoantigene - piruvatdehidrogenazele, cetoglutaratdehidrogenaza situate pe matricea mitocondrială internă a epitelocitelor ducturilor biliare. Anticorpul antinuclear se depistează la cca 50% de pacienți, uneori la pacienții, la care lipsesc anticorpul antimitocondriali. Procesul autoimun se finalizează cu autodistrucția canaliculilor biliare intrahepatice, cu blocul și regurgitarea bilei în interstițiul hepatic și în sânge. Citopatogenitatea bilei este în relație cu efectul detergent al acizilor biliari asupra membranelor hepatocitelor și efectul antioxidant al bilirubinei asupra proceselor metabolice celulare. În rezultat survine liza hepatocitelor, inflamația cu rezoluție în ciroză. Marcherul cirozei biliare primare sunt anticorpul antimitocondriali.

Ciroza biliară secundară constă în colestaza în ducturile biliare intra- și extrahepatice de natură neereditară (blocul mecanic al bilei – calcul, cicatrice, tumoare, etc.). Blocul efluxului bilei și producția continuă a bilei de către ficat conduc la acumularea bilei în ducturi, creșterea retrogradă a presiunii bilei

până la capilarele și canaliculele biliare cu ieșirea bilei în interstițiu și sânge și efectele citopatogene a acizilor biliari și bilirubinei (colemie). Or efectul citopatogen al bilei constă în liza hepatocitelor, inflamație cu ciroza consecutivă. Manifestare generală a blocului bilei este colemia și acolia.

Hiperemia venoasă în ficat. Ciroza circulatorie, congestivă. Ciroza congestivă survine în insuficiența circulatorie cronică, insuficiență cardiacă dreaptă, pericardita constrictivă. Staza venoasă în ficat este asociată de hipoxia zonelor centrale a lobulilor hepatici, hipoenergogeneza, acidoza metabolică, generarea de radicali liberi, ceea ce conduce la necroza și atrofia hepatocitelor, inflamație și stimularea celulelor stelate, a colagenogenezei cu fibrozare și cirozare ulterioară.

Ciroza hepatică medicamentoasă – reacție adversă la medicamente.

Hepatotoxicitatea medicamentelor se depistează în cca 5 cazuri din 100 mii pacienți. În prezent sunt menționate cca 1000 preparate farmaceutice cu proprietăți hepatotoxice – antibiotice, antimicotice, antituberculoase, laxative, metatrexatul, steroizi, estrogeni, antiinflamatoare non-steroidiene, anticonvulsive, anestezice, psihotrope, antidepresante, antivirale. Riscul hepatotoxicității crește pe fondal de infecție cu virusul hepatitei B și C.

Substanțele medicamentoase lipofile sunt eliminate în exclusivitate de ficat. Procesul include asocierea medicamentelor la proteinele plasmatică, transportul spre ficat, captarea de către hepatocit, biotransformarea în compuși hidrosolubili, excreție. În reticulul endoplasmatic neted al hepatocitului cu concursul citocrom-C- reductazei, monooxigenazelor, citocromului P-450 are loc hidroxilarea și oxidarea medicamentelor și biotransformarea în metaboliți toxici (I fază). Ulterior urmează biotransformarea metaboliților toxici prin conjugarea cu moleculele endogene (glutathionul, acidul glucuronic, sulfații și a.) – faza II. Următoarea etapă include transportul activ transcitozolic și excreția substanțelor formate din hepatocit cu concursul transportorilor proteici, pompelor și enzimelor spre polul bazo-lateral și canalicular (faza III). Suprasolicitarea ficatului cu medicamente conduce la acumularea metaboliților toxici din prima fază, alterație/inflamația și fibrozare/cirozare ulterioară.

Intoxicații exogene – ciroza toxică provocată de substanțele toxice hepatotrope. Exemplu de intoxicație este tetraclorura de carbon (CCl_4), care se transformă în organism în triclorură de carbon (CCl_3 , cloroformul)

– un viguros generator de radicali liberi și stres oxidativ, toxinele din ciuperci. Survine necroza hepatocitelor, inflamație și evoluția ulterioară în fibrozare și cirozare.

Dismetabolisme ereditare. Ciroza dismetabolică.

Galactozemia – lipsa ereditară a galactozo-1-fosfaturidiltransferazei, care transformă galactoză alimentară (din componența lactozei laptelui) parvenită în ficat prin *vena portae* în glucoză. Galactoză netransformată în ficat pătrunde în circulația sistemică, infiltrază țesuturile și, fiind o substanță neutilizabilă pentru celule, conduce la dezorganizarea structurilor multor organe, inclusiv și la ciroza hepatică macronodulară la copii de vârstă fragedă.

Glicogenozele – boli ereditare, lipsa enzimei glucozo-6-fosfatazei, care inițiază glicogenoliza; glicogenoza tip IV provoacă ciroza hepatică la prunci.

Hemocromatoza – lipsa ereditară a hepcidinei – factor reglator a metabolismului fierului; lipsa hepcidinei conduce la absorbția intestinală necontrolată și eliberarea abundentă a fierului din depozite cu hiperfieremie, stres oxidativ și degenerescența organelor vitale, inclusiv ciroza hepatică.

Or factorii alterativi ai hepatocitelor prin consecutivitatea de procese (hipoxia, hipoenergogeneza, stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor, enzimele proteolitice intracelulare, reacțiile imune) conduc la distrofia și necroza hepatocitelor, iar ulterior la ciroza hepatică.

B. Patogenia fibrozării ficatului.

Fibrozarea prezintă următorul proces consecutiv alterării și inflamației. Fibrozarea ficatului reprezintă creșterea abundentă a țesutului conjunctiv în spațiile extracelulare a organului, hipertrofia matricei extracelulare.

Fiziologic în ficat are loc *turnover*-ul permanent a componentilor extracelulari (fibrele de colagen, fibronectină, elastină, substanța fundamentală) și menținerea homeostaziei cantitative a țesutului conjunctiv prin echilibrul a două procese: sinteza componentilor matricei extracelulare efectuată de către sintazele respective și degradarea componentilor extracelulari de către metaloproteinazele matriceale; rol important în menținerea

homeostaziei matricei au inhibitorii metaloproteinazelor, care inhibă degradarea matricei. Astfel echilibrul sinteză/liză este asigurat de raportul dintre sintaze plus inhibitorii metaloproteinazelor pe de o parte și de metaloproteinaze pe de altă parte. Funcția de generare/liză (și în sumă *turnover*-ul) matricei extracelulare în ficat au celulele Ito.

Celulele Ito (celulele stelate hepatice, lipocitele) sunt celule specializate localizate subendotelial (perisinusoidal) în spațiul interstițial Disse. Celulele Ito posedă extremități lungi, cu care înfășoară sinusoidale cu rol de sfincter reglator al fluxului sanguin prin capacitatea de contracție. În ficatul normal celulele Ito acumulează lipide, vitamina A (de unde denumirea de lipocite) și se află în stare de repaus relativ.

Procesul de fibrozare este rezultatul activării și transformării celulelor Ito în miofibroblaste și reprezintă sinteza și acumularea excesivă a componentelor matricei extracelulare, îngroșarea spațiilor interstițiale, concreșterea spațiilor interendoteliale ale sinusoidelor hepatice, formarea membranei bazale capilare și modificarea capacităților difuzionale – are loc așa-numita capilarizarea sinusoidelor – transformarea sinusoidelor în capilare somatice cu endoteliul și membrana bazală continuă.

Factor patogenetic-trigger și realizator a fibrogenezei este celula Ito activată - miofibroblastul. Mecanismul-*trigger* de transformare a celulelor Ito silențioase în miofibroblaste active este alterarea hepatocitelor, care conduce la eliberarea produselor de dezintegrare, stresul oxidativ și formarea peroxizilor lipidici, eliberarea moleculelor DAMP, sinteza citokinelor proinflamatoare (TNF- α), a factorilor de creștere (factorul transformant de creștere, TGF- β 1, factorul de creștere a fibroblastelor, factorul de creștere derivat din trombocite), care activează celulele Ito și suscită trans-diferențierea în miofibroblaste cu multiple proprietăți:

- miofibroblastele expresează genele alfa-SMA (*Alpha-smooth muscle actin*), D-actina și miozina – în consecință celulele Ito devin contractile; contracția miofibroblastelor conduce la strangularea și îngustarea sinusoidelor cu hipertensiune portală funcțională; celule Ito devin mobile și pot migra în spațiul Disse cu acumularea în zonele alterate;
- expresează pe membrană receptori pentru citochinele proinflamatoare și factorii de creștere, care stimulează proliferarea și fibrogeneza;

- secretă factori de creștere – TGF-beta1 și factorul de creștere a țesutului conjunctiv (CTGF), care în mod paracrin activează alte celule Ito, iar în mod autocrin autoactivează permanent miofibroblastele; astfel procesul de fibrogenză se automenține și progresează;
- produc proteine ECM (*extracellular matrix*)- colagen tip I, III, IV, ceea ce duce la creșterea de 3-10 ori a componentelor matricei în spațiile Disse. Acumularea matricei în spațiile Disse conduce la dilatarea acestuia, formarea membranei bazale și capilarizarea sinusoidelor, dereglarea schimbului sinusoid-hepatocit; anastomozarea directă dintre capilarele sinusoidale și vena centrală) a lobulului; creșterea rezistenței în sinusoidale cu hipertensiune portală;
- expresează gena și secretă inhibitorii metaloproteinazelor matriceale (TIMPs), ceea ce duce la acumularea colagenului și fibrogenză;
- expresează chemochine, cu recrutarea și infiltrarea lobulului hepatic cu celule imune și inflamatoare.

În caz de alterație acută apare fibroza reversibilă - la sistarea alterației și inflamației, în lipsa mediatorilor inflamatori și factorilor de creștere celulele Ito trec în stare de repaus, sintetizează factori antifibrotici, țesutul fibros se reabsoarbe, iar parenchimul regenerează cu reducerea matricei în spațiile Disse. Astfel fibrozarea la etapele timpurii este reversibilă.

În alterația cronică, permanentă are loc fibrozarea progresantă, ireversibilă. Progresia fibrogenzei conduce la acumularea țesutului conjunctiv în spațiile Disse, formează membrana bazală a endoteliocitelor (capilarizarea sinusoidelor), ceea ce dereglează fluxul plasmei sanguine prin spațiile interendoteliale din sinusoidale spre hepatocite, ceea ce dereglează nutriția hepatocitelor. Mai mult, sinusoidale normale (cu stratul endotelial discontinuu, lipsa membranei bazale în segmentele centrale) permit transvazarea plasmei sanguine în spațiile Disse și contactul cu hepatocitele a proteinelor plasmatiche transportatoare de hormoni, vitamine, oligoelemente, lipoproteine. Concomitent sinusoidale permit tranzitul în circulația sistemică a produselor elaborate de hepatocit (proteine, factorii sistemului coagulant, sistemului complementului, proteinelor fazei acute a inflamației și a.). Aceasta produce efecte generale, care se înscriu în tabloul insuficienței hepatice.

C. Patogenia cirozării ficatului.

Spre deosebire de fibrozarea difuză, care nu modifică arhitectura lobulului hepatic, cirozarea remodelează lobulul hepatic până la dereglarea funcțiilor clasice a ficatului. În definiție clasică cirozarea reprezintă fibrozare cu înlocuirea parenchimului organului hepatic cu țesut conjunctiv, deformarea unității morfofuncționale a ficatului (lobulului clasic) și deformarea întregului organ.

Lobulul hepatic clasic. Parenchimul hepatic constă din hepatocite aranjate în rânduri denumite trabecule. Hemocirculația lobulului este unică: spre lobulul hepatic parvin două surse de sânge - ramificația venei porta cu sânge venos și arteriola derivată de la artera hepatică cu sânge arterial. Ambele vase se ramifică în capilare, care confluează în capilarul comun – sinusoidul lobular. Sinusoidul, care este direcționat de la periferia lobulului spre centru printre trabeculele hepatice, are structură deosebită de capilarele somatice și cele viscerale: endoteliul este discontinuu, formând spații interendoteliale (fenestre), membrana bazală este poroasă, cu permeabilitate crescută, iar în segmentul central al sinusoidului membrana bazală lipsește completamente. Aceasta determină permeabilitatea mare a sinusoidului, prin peretele căruia în ambele direcții sânge-hepatocit-sânge circulă substanțele cu masa moleculară mare: din sinusoid în spațiile interstițiale trece practic plasma sanguină cu substanțele dizolvate și suspendate (proteine macromoleculare, lipoproteine, proteine de transport cu hormoni, vitamine, oligoelemente, bilirubină etc.), care urmează a fi metabolizate de hepatocit prin polul sinusoidal. În sens opus – din spațiile interstițiale în sinusoid - pătrund substanțele (inclusiv și macromoleculare) sintetizate de hepatocit și destinate tuturor organelor: proteinele plasmatică (cu excepția gama-globulinelor), componentii sistemului coagulant, complementului, proteinele fazei acute, lipoproteinele, enzimele secretorii (colinesteraza falsă). Segmentul distal al sinusoidului se varsă în vena centrală lobulară, care consecutiv efluează sângele în venele hepatice și ulterior în vena cava inferioară.

Pe suprafețele laterale interhepatocitare, în locul de contact a două hepatocite se formează capilarele biliare, în care hepatocitul secretă/excretă multiple substanțe: bilirubina conjugată, acizii biliari, colesterolul etc. Capilarele biliare formează consecutiv canalicule biliare, ducturi intrahepatice și prin ducturile biliare extrahepatice elimină produsul integral – bila – în duoden.

Esența cirozării constă în remodelarea (deformarea) lobulului hepatic clasic prin fibrozarea masivă cu dezorganizarea structurii și circuitului sanguin lobular și dereglarea funcțiilor hepatice. Cirozarea constă din mai multe procese.

Capilarizarea sinusoidelor

Activarea și proliferarea celulelor Ito, transformarea acestora în miofibroblaste conduce la intensificarea sintezei și acumularea excesivă în spațiile interstițiale Disse a fibrelor colagenice și la formarea membranei bazale a sinusoidelor. Astfel sinusoidale se transformă în capilare viscerale cu permeabilitate redusă, ceea ce împiedică schimbul sânge-hepatocit în ambele sensuri: substanțele plasmatice macromoleculare nu parvin în contact cu hepatocitele, iar substanțele macromoleculare sintetizate de ficat nu sunt lansate în sânge. În plus proliferarea și activarea celulelor Ito comprimă sinusoidale, scad perfuzia lobulului hepatic și cresc rezistența cu instalarea hipertensiunii portale funcționale.

Or capilarizarea sinusoidelor are consecințe multiple: metabolice locale și generale; hemocirculatorii cu creșterea rezistenței vasculare intrahepatică și hipertensiune portală; ischemierea și alterarea secundară a hepatocitelor din cauza condițiilor precare de alimentație; menținerea inflamației și la evoluția proceselor de sclerozare.

Formarea septurilor fibroase și pseudolobulilor.

Persistența procesului distructiv și necroza hepatocitelor, inflamația cronică mențin fibrogenza continuă cu formarea de fâșii de țesut fibros (septuri) dintre tractul portal și vena centrală, care înconjoară și izolează populații de hepatocite denumite pseudonoduli. Regenerarea hepatocitelor în interiorul nodulilor fără de reconstruirea infrastructurii histologice (vase sanguine, capilare biliare) formează pseudolobuli fără structura și funcția adecvată a lobulului clasic. În plus angiogeneza în interiorul pseudolobulului formează anastomoze directe dintre artera hepatică și vena centrală a lobulului ocolind hepatocitele trabeculare, ceea ce contribuie la alterarea ulterioară a parenchimului hepatic.

Variantele nodulilor conform localizării:

nodule venulare și perivenulare – se formează în centrul lobulului clasic în jurul venei centrale (în hepatita alcoolică cronică);

nodule pericelulare - în jurul grupelor de hepatocite (în hepatitele alcoolice și virale);

nogule portale și periportale – în jurul ramificațiilor v. porta (hepatitele virale, alcoolice, autoimune);

nodule periductale (în jurul canaliculelor biliare (în colangita sclerozantă).

Restructurarea hemocirculației intralobulare.

Nodulii neoformați se alimentează din a. hepatică prin capilarele neoformate, care efluează direct în vena centrală. Astfel are loc «furtul» sângelui de la hepatocite, care sunt supuse ischemiei. Aici se încheie cercul vicios de procese patologice: factorul etiologic primar – alterarea primară a hepatocitelor – fibrozarea și neoangiogeneza – ischemia hepatocitelor – alterare secundară a hepatocitelor și a.m.d. în lanț închis.

Procesul devine autoevolutiv și ireversibil.

Compresia ramificațiilor terminale a venei porta de către nodulii cirofici regenerativi este cauza esențială a hipertenziei portale intrahepatice. Sângele portal ocolește ficatul prin anastamozele porto-cavale – survine endotoxemia, bacteriemia, reducerea funcției de detoxicare a ficatului, se reduce *clearance*-ul medicamentelor.

Ciroza evoluează și în procese extrahepatice: hipertensiune portală, ascită, splenomegalie și hipersplenism, colaterale porto-cavale extrahepatice, insuficiență hepatică de șunt.

D. Manifestările cirozei hepatice.

Hipertensiunea portală.

Hipertensiunea portală reprezintă creșterea presiunii sângelui în bazinul venei porta. Vena porta colectează sângele de la organele abdominale impare: stomac, intestinul subțire (vena mezenterială superioară), intestinul gros (vena mezenterială inferioară), pancreas și splină. Sângele venos portal parvine la lobulul ficatului prin ramificațiile capilare terminale, care confluează cu capilarele arteriale a arterei hepatice, formând sinusoidale capilare lobulare, care se varsă în venele centrale lobulare și consecutiv în venele hepatice, vena cava inferioară. Perfuzia normală a ficatului constituie cca 1 L sânge venos portal și 0,5 L sânge arterial (artera hepatică) per minut. Presiunea normală în vena porta este egală cu 5-10 mm Hg.

În ciroză hipertensiunea portală are origine intrahepatică - alterarea ficatului, dereglarea hemocirculației în lobulul hepatic, compresia, capilarizarea și reducția sinusoidelor lobulare cu creșterea rezistenței intrahepatice. În ciroza hepatică presiunea în bazinul venei porta crește până la 25-30 mm Hg.

Consecință a hipertensiunii portale este splenomegalia și hipersplenismul. În ciroză scade afluxul arterial spre ficat, iar afluxul spre splină crește, ceea ce concomitent cu scăderea refluxului venos conduce la splenomegalie și acumulare în organ a cca 1000 ml de sânge (normal 50 ml). În plus creșterea presiunii în vena porta împiedică refluxul sângelui venos de la splină, de la intestine, stomac și pancreas (hiperemia venoasă, edem, dereglări funcționale specifice organelor). Stagnarea sângelui în splină reduce viteza tranzitului sanguin prin organ, celulele sanguine se rețin în capilarele splinei și sunt supuse lizei – fenomenul poartă denumirea de hipersplenism și se soldează cu eritrocitopenie și trombocitopenie, icter hemolitic.

Hipertensiunea în vena porta deschide anastomozele preexistente dintre vena porta și vena cava inferioară - anastomoze porto-cavale. Anastomozarea porto-cavală formează patru tipuri de anastomoze: prin venele gastroesofagiene; prin venele peretelui abdominal anterior («capul meduzei Gorgona»); prin venele colo-rectale; prin venele retroperitoneale. Dilatarea varicoasă a venelor în asociație cu hipocoagulabilitatea sângelui provoacă hemoragii esofagiene masive, deseori fatale. Hipertensiunea portală are și consecințe hemodinamice sistemice: acumularea unei cantități mari de sânge în bazinul venei porta reduce volumul sângelui în circulația sistemică (hipovolemia prin redistribuire) cu reacțiile specifice - centralizarea hemocirculației, hipoperfuzia rinichilor, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu hipernatriemie, reacții compensatorii cardiace (tahicardia).

Anastomozarea porto-cavală (intrahepatică și extrahepatică), șuntarea directă a fluxului sanguin mezenterial cu circulația sistemică ocolind ficatul are consecințe fatale pentru evoluția bolii: sângele portal nimereste în circulația sistemică nefiind epurat de hepatocite – survine autointoxicația cu rezoluție în encefalopatie și comă hepatică. Șuntarea porto-cavală cu debransarea ficatului din circulația mezenterială antrenează consecințe metabolice: dismetaboșisme glucidice, lipidice, proteice, dereglează metabolismul vitaminelor, hormonilor etc.

Ascita.

Ascita reprezintă acumularea transsudatului în cavitatea peritoneală și este un element permanent al cirozei hepatice. Patogenia ascitei în ciroza hepatică este multifactorială. Factorii patogenetici ai ascitei:

- a) hipertensiunea portală;
- b) hipoalbuminemia și hipoonchia plasmei sanguine;
- c) activarea sistemului

RAA; d) hiperaldosteronism și hiperosmolaritatea plasmei; e) insuficiența circulatorie secundară din cauza hiperkineziei hemocirculației; f) limfogenza sporită.

- a) Hipertensiunea portală și creșterea presiunii în capilarele mezenteriale peste 25 mm Hg crește presiunea de filtrație, scade rezorbția lichidului transvazat – condiție pentru transvazarea și acumularea lichidului în cavitatea peritoneală (ascita).
- b) Creșterea presiunii sângelui în capilarele intrahepatice crește limfogeneza de la 8L/24 ore normal până la 20 L/24 ore în ciroză; sistemul drenului limfatic hepatic nu poate asigura tranzitul volumului crescut de limfă – în rezultat limfa iese prin capsula hepatică a ficatului în cavitatea peritoneală («ficatul plânge») și suplimenteaza ascita cu conținut sporit de proteine.
- c) Hipoalbuminemia – ficatul sănătos menține proteinemia totală la cca 75 g/L cu conținutul normal de albumine de cca 65% din proteinele totale plasmatică, ceea ce asigură presiunea oncotică a plasmei de cca 25 mm Hg și schimbul normal capilaro-interstițial; diminuarea funcției proteinsintetice a ficatului și pierderea proteinelor plasmatică cu limfa ieșită în cavitatea peritoneală scade conținutul de albumine în plasmă (fracția cea mai activă oncotic) – concomitent cu hipertensiunea hidrostatică aceasta conduce la transvazarea intraperitoneală.
- d) Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) - stagnarea sângelui în bazinul venei porta conduce la hipovolemie și hipoperfuzia rinichilor, care suscită secreția reninei și procesele consecutive: transformarea angiotensinogenului în angiotensină I, conversia angiotensinei I în angiotensină II, secreția aldosteronului, reținerea sodiului cu hiperosmie (hiperaldosteronismul primar).
- e) Hiperaldosteronismul secundar - degradarea insuficientă a aldosteronului de către ficatul compromis – consecutiv apare hiperaldosteronemie, hipernatriemie, hiperosmie, reținerea lichidului în cavitatea peritoneală.

Compoziția lichidului ascitic diferă de compoziția transsudatului obișnuit prin conținutul mare de proteine: limfa în ficat se formează din extravazatul din spațiile Disse ieșit din sinusoid

prin fenestre cu conținut mare de proteine - cca 6% de proteine (în plasmă cca 7,5%; în limfa altor organe până la 3%).

Sindromul hepatopriv include dismetabolisme generale, diminuarea funcției de detoxifiere; insuficiența hepatică cronică porto-sistemică (de șunt) și hepato-celulară, encefalopatia hepatică, coma hepatică.

Dismetabolismele glucidice în ciroza hepatică au mai multe cauze.

1. Tranzitul direct al sângelui mezenterial în circulația sistemică ocolind ficatul conduce la multiple dereglări metabolice și intoxicație endogenă cu produsele intestinale. În sângele sistemic pătrund produsele digestiei intestinale, care în mod fiziologic urmau a fi transformate în ficat în substanțe asimilabile de celulele organismului: galactoza – provoacă galactozemia, fructoza – provoacă fructozemia.
2. Hiperglicemia postprandială și glucozuria eventuală este în relație cu diminuarea funcției glicogenogenetice a ficatului; hipoglicemia interprandială este în relație cu devastarea rezervelor de glicogen în ficat și diminuarea funcției gluconeogenetice a ficatului. Manifestările clinice ale hiperglicemiei post-prandiale este glucozuria, iar a hipoglicemiei interprandiale – de hipoglicemia critică (cca 2,5 mMol/L) și subalimentația creierului până la coma hipoglicemică.

Dismetabolismele lipidice în ciroza ficatului.

- 1) Steatoza hepatocitelor este în relație cu diminuarea funcțiilor catabolice și anabolice ale hepatocitului: diminuarea activității lipazei intracelulare, scăderea sintezei fosfolipidelor și apoproteinelor, care conduce la diminuarea sintezei de lipoproteine și persistența lipidelor în hepatocite.
- 2) Diminuarea sintezei acizilor biliari și colestaza intrahepatică conduce la acolie, dereglarea absorbției lipidelor, inclusiv și a acizilor grași nesaturați, a vitaminelor liposolubile cu consecințele specifice.
- 3) Reducerea sintezei lipoproteinelor și colesterolului se manifestă prin hipocolesterolemie.

Dismetabolismele proteice se manifestă prin diminuarea funcției proteosintetice a hepatocitului:

- 1) hipoalbuminemie, diminuarea raportului albumine/globuline plasmatică (norma – 1,5), hipoonchia plasmei sanguine;

- 2) deficiența factorilor sistemului coagulant (hipotrombinemia, hipofibrinogenemia, reducerea proaccelerinei, proconvertinei) cu incidente hemoragice;
- 3) scăderea ceruloplasminei (ceruloplasmina este transportatorul plasmatic al cuprului), excesul cuprului liber cu efecte prooxidative: blocul grupelor SH-enzimelor, scăderea glutatationului redus, vitaminei E, ceea ce conduce la stresul oxidativ și contribuie la necroza hepatocitelor, fibroza, ciroza;
- 4) scade colinesteraza în sânge (crește efectul colinergic);
- 5) scade nivelul transferinei, ceruloplasminei și hepcidinei, ceea ce crează hiperfieremie cu fier bivalent – survine hemocromatoza cu efecte prooxidante, distrofia, necroza, fibrozarea organelor vitale, inclusiv a ficatului;
- 6) scade ciancobalamina II (transportatorul plasmatic al ciancobamnei), ceea ce, la rând cu diminuarea rezervelor de ciancobalamina în ficatul alterat, conduce la anemia megaloblastică;
- 7) scade transcortina (transportatorul plasmatic al cortizolului), ceea ce conduce la sporirea fracției de cortizol liber biologic activ cu efecte de hipercortizolism;
- 8) diminuarea funcției de transaminare conduce la dereglarea sintezei proteinelor și neutilizării aminoacizilor neesențiali – survine hiperaminoacidemia cu acizi aromatizați, aminoaciduria și bilanțul negativ de azot;
- 9) dereglarea funcției de dezaminare a aminelor biogene formate în tubul digestiv (deficiența MAO, histaminazei) conduce la acumularea excesivă a histaminei (provoacă prurit, hipersecreție gastrică și ulcerație), surplusul serotoninei, acumularea poliaminelor cu efect toxic;
- 10) dereglarea funcției ureosintetice conduce la acumularea excesivă a amoniacului cu efecte toxice pentru sistemul nervos central, alcaloza metabolică.

Metabolismul hormonal. Hepatocitul are rol în sinteza steroizilor prin furnizarea de colesterol pentru steroidosinteză. Hepatocitul degradează fiziologic estrogenele (survine hiperestrogenia cu manifestări specifice la bărbați și femei), degradează aldosteronul – survine hiperaldosteronismul secundar cu efectele consecutive.

Sindromul colestatic.

Contactul lateral a două hepatocite formează capilarul biliar limitat doar de membranele citoplasmatică a hepatocitelor. Capilarele biliare formează anastomoze, care se termină în zona portală – or fluxul bilei este invers celui sanguin. La periferie capilarele biliare formează canaliculele biliare Hering; ulterior formează ducturile biliare din spațiile portale. Consecutiv ducturile formează ductul hepatic drept și stâng și ies din ficat prin ductul hepatic comun. Formarea pseudolobulilor fibrotici dereglează efluxul bilei – survine blocul biliar intrahepatic cu coleastă. Stagnarea bilei în sistemul biliar intrahepatic conduce la două fenomene: a) coleemie (hiperbilirubinemia cu bilirubina conjugată și colalemie (ieșirea în sânge a acizilor biliari toxici; b) acolie – lipsa bilei în intestin cu maldigestia și malabsorbția substanțelor lipidice, vitaminelor liposolubile, steatiree și saponificarea acizilor grași cu Ca, ceea ce conduce la hipocalciemie consecutivă.

Autointoxicația.

Autointoxicația este rezultanta șuntului porto-sistemic și pătrunderii în sânge a toxinelor azotoase intestinale - amoniac, fenoli, scatol, putrescină, cadaverină, acizi grași cu lanțul scurt, mercaptane, poliamine.

Sindroamele alterării hepatocitului:

- sindromul citolitic: dereglarea permeabilității membranelor celulare – citoplasmatică și intracelulare
 - cu ieșirea componentelor celulare din hepatocit în interstițiu și sânge (ALAT, ASAT, aldolazele, glutamatdehidrogenazele, LDH și izoenzimele LDH-4 și LDH-5);
- sindromul icteric - hiperbilirubinemia directă;
- creșterea în sânge a vitaminei B₁₂ și fierului eliberați din hepatocitele alterate;
- sindromul colestatic: dereglarea funcției hepatocitului de secreție a bilei – se dereglează formarea micellei biliare și alterarea canaliculilor biliari (crește fosfataza alcalină, leucinaminopeptidaza, gama-glutamyltranspeptidaza, 5-nucleotidazele, hipercolesterolemia, cresc fosfolipidele, beta-lipoproteinele, acizilor biliari, hiperbilirubinemia).

Sindromul insuficienței hepato-celulare - dereglarea funcțiilor ficatului – include următoarele manifestări:

- a) hiperazotemia productivă (hepatică), crește amoniacul, fenolii, indicanul, aminoacizii aromatizați

(fenilalanina, tirozina, triptofanul);

6) diminuarea proteinelor plasmatice sintetizate de hepatocit - albumine, procoagulanți (factorii II, V, VII), protrombina, colinesteraza;

Sindromul imuno-inflamator: reacții de hipersensibilitate, activarea sistemului reticulo-histiocitar: creșterea beta- și gama-globulinelor, Ig A,G,M, autoanticorpi contra ADN, fibrelor musculaturii netede, mitocondriilor; modificarea subpopulațiilor de limfocite helper, supresori:

Encefalopatia și coma hepatică este episodul final în evoluția cirozei hepatice. Patogenia encefalopatiei hepatice este multifactorială (acumularea GABA, formarea de neurotransmițeri falși, excesul de mangan, deficitul zincului, dereglările barierei hemato-encefalice) și explicată de mai multe ipoteze:

- a) ipoteza pseudomediatorilor – metaboliții acizilor aromatizați (tirozinei, triptofanului) pot substitui monoaminele (catecolaminele, serotonina) în sinapsele creierului – scade viteza de transmitere a impulsurilor nervoase de 50 ori;
- b) ipoteza hipometabolică – activarea ATP-azei nespecifică, epuizarea ATP cu energodeficitul neuronilor;
- c) ipoteza neuro-toxică – toxinele enterale pătrunse prin șunturile porto-cavale (aminoacizii aromatizați, poliaminele, fenolii etc.) provoacă edemul astroglii, crește permeabilitatea barierei hemato-encefalice, activează canalele ionice cu encefalopatia finală.

Manifestările encefalopatiei și comei hepatice includ inhibiția succesivă a compartimentelor creierului, diminuarea și pierderea reflexelor tendinoase, hipotonia musculară, respirație periodică (Cussmaul), pierderea reflexelor condiționale, pierderea cunoștinței, moartea.

VI. Fiziopatologia pancreatitei

Pancreatita este una din bolile pancreasului, care conduce la pancreofibroză.

Pancreatita (lat. *pancreatitis*, gr. *πάγκρεας* — pancreas + inflamație) în definiție clasică reprezintă inflamația pancreasului. Pancreatita se clasifică în acută și cronică.

Forma acută a pancreatitei se caracterizează prin necroinflamație sterilă cu complicații septice pancreatice și extraglandulare, cu impact grav extrapancreatic toxico-septico-enzimatic, care clinic predomină și determină strategia tratamentului și consecințele grave, incidența mare a letalității.

Pancreatita cronică are la bază procese predominant intrapancreatice: inflamație, necroză în focare, activarea celulelor stelate pancreatice, fibrozare, calcificare. Aceasta pune pe primul plan procesele intrapancreatice cu evoluție în insuficiența exocrină și endocrină a glandei.

În diferențierea pancreatitei acute și cronice apar colizii clinico-morfologice. Deoarece procesul patologic primordial în pancreas este necroza cu inflamația consecutivă, aceasta face termenul de pancreatită echivoc în cazul pancreatitei acute. Inflamația în sensul adevărat al noțiunii corespunde noziologiei pancreatitei cronice, care se caracterizează prin leziunile parenchimului pancreatic de orice etiologie, declanșarea inflamației conform scenariului clasic cu rolul principal al celulelor imune/inflamatoare, cu activarea celulelor stelate, fibrozare și calcificare cu dereglarea funcțiilor specifice ale organului până la insuficiența exocrină și endocrină.

Pancreatita acută întru sublinierea rolului primordial al necrozei (autolizei enzimatice) mai este definită ca proces necroinflamator cu predominarea fenomenelor autolizei pancreasului și toxicoenzimemiei cu dereglări funcționale sistemice și insuficiență poliviscerală. Din contra, în pancreatita cronică pe primul plan se plasează insuficiența exo- și endocrină pancreatică.

În aspect clinic interrelațiile dintre pancreatita acută și cronică sunt reciproce: pancreatita acută cu modificări moderate anatomice în timp de cca 6 luni poate degenera în pancreatită cronică; pe de altă parte pe fondal de pancreatită cronică factorii provocatori pot declanșa episoade de acutizare - necroinflamație cu consecințe tipice pentru pancreatita acută.

Fiziopatologia pancreatitei acute

Pancreatita acută - inflamație acută aseptică a pancreasului de tip demarcat, care are la bază liza enzimatică cu necroza glandei și asocierea infecției purulente; proces inițial local cu expansie parapancreatică, enzimemie/toxemie/septicemie, șoc toxico-septic și insuficiență poliviscerală acută.

Terminul pancreatita acută nu este absolut corect, deoarece în afară de inflamație în pancreas se observă și necroză, hemoragii intraglandulare.

Formele clinice ale pancreatitei acute:

I. pancreatita edemațioasă (interstițială).

II. pancreonecroza sterilă.

III. pancreonecroza septică.

Etiologia. În 70% de cazuri boala este cauzată de abuzul de alcool – pancreatită acută alcoolică; patologia căilor biliare (inclusiv colelitiaza) provoacă pancreatita în 25-30 % de cazuri; în 4-9% pancreatita este provocată de boli acute chirurgicale a organelor abdominale; rareori pancreatita este provocată de intoxicații, viruși, traume și a.

Patogenia generală a pancreatitei acute include mai multe procese patologice în evoluție succesivă.

- I. Leziunile celulelor secretoare. Factorii - *trigger* (declanșatori) a pancreatitei acute provoacă alterarea celulelor acinare pancreatice și ieșirea enzimelor digestive inactive din celulele secretoare în spațiile intercelulare. Mecanismul leziunii celulelor secretoare:
 - a) alimentația abundentă proteică și lipidică – provoacă hiperstimularea funcției exocrine a pancreasului, iar hipersecreția provoacă supraumplerea ducturilor pancreatice cu hipertensiune intraductală retrogradă până la canaliculile terminale; suplimentar are loc infiltrația acinilor cu chilomicroni și lipoproteine – în rezultat survine alterarea mecanică a acinilor și ieșirea enzimelor în spațiile interstițiale;
 - b) abuzul de alcool cu efecte alterative multiple:
 - stimulează secreția exocrină a pancreasului în mod direct, prin stimularea secreției sucului gastric și prin secreția secretinei, care stimulează pancreasul;
 - modifică compoziția secreției pancreatice, crește vâscozitatea cu formarea de dopuri proteice și obturarea microcanelor intrapancreatice;

- crește tonusul sfincterului Oddi cu stagnarea intraductală a secreției și creșterea presiunii; rezultatul final al efectelor complexe a alcoolului este ruperea canaliculilor intrapancreatice, ieșirea și activarea intraglandulară a enzimelor cu necroză și inflamație;
- c) colelitiaza, tumoarea, edemul, cicatrizarea cu îngustarea papilei duodenale, duodenostaza - oricare din acești factori crește retrograd presiunea în ducturile pancreatice terminale cu accesul bilei și sucului pancreatic în acine – are loc leziunea acinilor și ieșirea în parenchimul pancreasului a enzimelor cu efect citolitic și a bilei cu efect alterativ detergent al acizilor biliari și inhibiția proceselor oxidative de către bilirubină cu necroza celulelor – în rezultat survine liza și inflamația pancreasului.
- d) dereglări circulatorii în pancreas cu necrozarea parenchimului;
- e) procese infecțioase și alergice cu distrucția parenchimului.

Ulterior alterației acinusurilor pancreatice urmează Activarea intraglandulară a enzimelor pancreatice

II. Activarea intraglandulară a enzimelor pancreatice se produce se produce sub acțiunea a mai multor factori:

a) citokinaza pancreatică: alterarea celulelor acinare de către factorii *trigger* eliberează citokinaza intracelulară, care activează celelalte enzime pancreatice (tripsinogenul, chimotripsinogenul, proelastaza, procolagenaza; lipaza și amilaza sunt secretate în stare activă);

b) enzimele pancreatice activate - tripsina, chimotripsina, colagenaza, elastaza - scindează structurile proteice ale parenchimului pancreatic – survine pancreonecroza;

b) fosfolipaza și lipaza pancreatică: deși secretată în stare activă, lipaza nu alterează celulele sănătoase; inițial celulele intacte sunt supuse acțiunii fosfolipazei, care digeră membranele celulare, ceea ce contribuie la scindarea lipidelor intracelulare de către lipază, iar fosfolipaza scindează ulterior membranele organelor intracelulare cu eliberarea enzimelor lizozomale. Fosfolipaza A₂ eliberează din fosfolipidele membranare lizolecitina și lizocefalina cu acțiune citotoxică asupra pancreatocitelor;

d) elastaza activă scindează elastina septurilor interlobulare cu expansia intraglandulară a autodigestiei și necrozei;

e) elastaza scindează și elastina vaselor sanguine cu exsudație și hemoragii intraglandulare;

f) elastaza scindează elastina capsulei pancreatice cu expansia necrozei și inflamației în spațiul retroperitoneal – necroza lipidică, inflamație parapancreatică, parenchimală; survine peritonita, paralizia intestinală, pleurită, pericardită – poliserozita;

Rezultatul final al autoactivării enzimelor este autoliza (necroza) parenchimului glandular; consecutiv necrozei survine inflamația aseptică a pancreasului.

III. Inflamația aseptică a pancreasului. Alterarea parenchimului pancreatic conduce la eliberarea din celulele alterate a citokinelor proinflamatoare, chemochinelor cu infiltrarea parenchimului cu leucocite polimorfonucleare, macrofage, limfocite. Celulele endoteliale de asemenea secretă factorul chemotactic al monocitelor (MCP1) cu emigrarea monocitelor în focarul inflamator. Macrofagele și polimorfonuclearele secretă citokine, mediatori proinflamatori, enzime proteolitice, care continuă procesul de liză a pancreasului și mențin inflamația. Inflamația inițial are caracter aseptic (steril); ulterior are loc asocierea microflorei cu inflamație septică, purulentă. Expansia inflamației purulente antrenează în proces glanda în întregime, spațiul retroperitoneal paraglandular, paranefral cu septicemie consecutivă. Rezultatul autolizei și inflamației sunt reacțiile vasculare: hiperemie, hiperpermeabilizare, edem, distrucția vaselor sanguine, hemoragii intraglandulare.

IV. Enzimemia. În urma alterării matricei pancreasului și vaselor sanguine are loc ieșirea enzimelor activate în circulația sistemică – survine enzimemia cu tripsină, lipază, amilază, elastază și efectele enzimatică:

a) elastaza provoacă scindarea elastinei vaselor sanguine – survine panvasculita: crește permeabilitatea vaselor, se formează edeme masive, hipovolemie, hemoragii, alterarea enzimatică a organelor vitale;

- b) enzimele proteolitice pancreatice active scindează (activează) proteinele sistemelor coagulant (sindromul trombotic, CID), sindromul calicreinkininic cu formarea kininelor vasoactive – hiperpermeabilizarea vaselor, edeme masive, hipovolemia, vasoplegia – hipotensiunea arterială, șocul pancreatogen, activarea factorului Hagemann (efecte coagulant, fibrinolitik, kininogenetic).
- V. Toxemia este rezultatul histolizei enzimatică a pancreasului și altor organe și rezorbuției produselor de dezintegrare în sânge; o altă sursă sunt toxinele bacteriene enterale.
- VI. Septicemia și complicațiile septice – asocierea microflorei secundare provoacă formarea de abcese, chisturi purulente în pancreas și țesutul adipos.

Complicațiile sistemice ale pancreatitei acute sunt procese generalizate, care determină letalitatea înaltă a pancreatitei.

1. Șocul pancreatogen în pancreonecroza sterilă (aseptică) are următoarea patogenie. Sub acțiunea tripsinei active circulante în sânge are loc activarea sistemelor enzimatică plasmatică (calicrein-kininic, fibrinolitik, coagulant) cu formarea kininelor active (bradikinina) cu efecte vasodilatatoare, permeabilizante, ceea ce conduce la vasoplegie generalizată, hipotensiune arterială, blocul microcirculator cu sistarea perfuziei organelor vitale, ischemie, acidoză, hemocoagulare și în final la insuficiență poliviscerală.
2. Șocul septic (toxico-infecțios) în pancreonecroza septică este provocat de autointoxicația de pe urma citolizei, de intoxicația cu toxinele microflorei intestinale Gram-pozitive și negative; septicemia conduce la focare septice în organe.
3. Sindromul inflamației sistemice – circulația masivă a citokinelor proinflamatoare: IL-1,6, TNF-alfa cu efecte vasogene, catabolice, pirogene.
4. Insuficiența poliviscerală (în pancreonecroza aseptică și septică) este rezultatul complex al dereglărilor sistemice. Factorii patogenetici a insuficienței organelor vitale: enzimemia, toxemia, vasculopatia, șocul, inflamația sistemică, diminuarea perfuziei organelor, tromboza.

Insuficiența respiratorie se depistează la cca 30% din pacienții cu pancreonecroză manifestată prin dispnee, acrocianoză, alcaloză respiratorie, hipoxemie, edem pulmonar, pneumonite pancreatogene, reducerea surfactantului prin activarea fosfolipazei A₂, activarea lecitinazei plasmatică.

Insuficiența hepatică se depistează la 18-65% de pacienți: se manifestă prin distrofie hepatică, insuficiență metabolică hepatică, autointoxicație cu toxinele enterale.

Insuficiența renală se înregistrează la 12-17% pacienți: este provocată de dereglarea perfuziei renale, toxemie, septicemie.

Diagnosticul biochimic. Testele biochimice indicatoare ale pancreatitei acute: amilaza – crește activitatea în sânge și urină; activitatea crescută a transaminazelor conform organelor alterate (ficat, sistemul biliar, miocard).

Testele biochimice patogenetice: activitatea lipazei, tripsinei și fosfoșipazei A₂ în plasmă indică gradul severității, inclusiv alterarea pulmonilor; ARN-aza plasmei indică gradul distrucției pancreatice; activitatea fosfatazei alcaline, transaminazelor și nivelul bilirubinei indică obturația căilor biliare.

Letalitatea generală în pancreatita acută constituie 7-15%; letalitatea în formele distructive – 40-70%.

Cauzele letalității în pancreatita acută: șocul pancreatogen; sindromul inflamației sistemice; insuficiența poliviscerală; șocul septic.

Principiile patogenetice a terapiei pancreatitei acute.

Tratamentul conservativ: (antienzimele - contricalul - nu se utilizează din cauza eficacității neconfirmate) este complex.

1. Inaniție – diminuarea funcției secretorii a pancreasului, diminuarea secreției enzimelor;
2. somatostatina – inhibă secreția pancreatică, reduce incidența complicațiilor și letalitatea, ameliorează filtrația glomerulară și perfuzia rinichilor.
3. Inhibiția secreției gastrice și pancreatice – antacide, blocanții pompei protonice;

4. dezintoxicarea (limfo- plasmosorbția) – elimină toxinele din sânge și diminuează efectele toxice generale;
5. spasmolitice – relaxează sfincterele ducturilor pancreatice, asigură efluxul secreției și scad presiunea intraductală, preîntâmpină refluxul secreției spre pancreas;
6. decompresia stomacului și duodenului cu sonda nazo-gastrală – preîntâmpină refluxul duodeno-pancreatic;
7. citostaticele inhibitoare a sintezei enzimelor pancreatice (5-fluoruracil, ribonucleaza pancreatică – scindează reversibil m-ARN pancreatic).

Fiziopatologia pancreatitei cronice

Pancreatita cronică reprezintă proces inflamator veridic: este o boală inflamatoare a pancreasului cu evoluție lentă alternantă (perioadele relativ liniștite de remisie alternează cu episoade de acutizare) și se caracterizează prin focare de necroză, inflamație, fibroză, calcificare și cu dereglarea progresivă a funcțiilor exocrine și endocrine a pancreasului chiar și în lipsa factorului etiologic (proces autoprogresant).

Convențional se consideră cronic procesul, care durează peste 6 luni. Pentru medicina practică este foarte important diferențierea pancreatitei acute de cea cronică, deoarece tactica monitorizării acestor pacienți este diferită. Mai mult, pancreatita acută în cca 10% de cazuri trece în forma cronică, iar acutizările pancreatitei cronice se aseamănă cu forma acută. Marcher biochimic al pancreatitei acute este enzimemia cu creșterea activității amilazei sângelui mai mult de 4 ori (pentru pancreatita cronică nu este caracteristică enzimemia ridicată - de exemplu, amilaza crește doar cu cca 30%); durează peste 6 luni.

Forma patologiei	Pncreatita acută	Pancreatita cronică
Debutul	Acut, pe fondal de poroces cronic	Lent, subclinic
Evoluția clinică	Vertiginoasă, cu rezoluție nefavorabilă	Lentă, în decurs de ani, cu episoade de insuficiență exocrină provocată
Factorii provocatori	Alcoolul, alimentație abundentă, colelitiaza	Alcoolul
Caracterul procesului patologic	Necroză, inflamație difuză sterilă, complicații purulente; expansie intraglandulară, paraglandulară și sistemică	Inflamație, fibrozare, calcificare în focare; lipsesc procesele sistemice
Semne de laborator	Enzimemia pronunțată: amilazemia, lipazemia, proteazemia	Amilasemia – slabă (+30%); diminuarea elastazei pancreatice în masele fecale sub 200 mcg/g; amilorea, steatorea, creatorea
Manifestări clinice	Enzimemie, toxemie, septicemie, șoc toxic, șoc septic, insuficiență poliviscerală	Insuficiență exocrină: maldigestie, malabsorbție, malnutriție; dispepsie
Principii de tratament	Corecția dereglărilor generale: toxemie, enzimemie; antiseptice; corecția insuficienței poliviscerale; tratamentul proceselor purulente intraabdominale	Menținerea regimului alimentar, terapia perorală substitutivă cu enzime pancreatice

scară globală se atestă o creștere a incidenței pancreatitelor (acute și cronice) de cca 2 ori în ultimii 30 ani. În Rusia incidența pancreatitei în populația adultă a crescut de 3 ori, la adolescenți – de 4 ori, ceea ce se explică prin creșterea consumului de alcool, inclusiv de calitate proastă. A crescut și incidența morbidității la femei.

Clasificarea pancreatitei cronice (Marseille-Roma,1988)

1. Pancreatita cronică calcifiantă (alcoolică) – formarea de dopuri proteice sau calculi în ducturile pancreatice mici; se întâlnește în 49-95% de cazuri în două subvariante – cu calculi din cristale (alcoolică) sau din conglomerate R-negative (forma ereditară). În rezultatul inflamației și modificării structurii ducturilor pancreatice minuscule are loc concentrarea secreției pancreatice și formarea de dopuri din proteine și calciu; rol important patogenetic are diminuarea concentrației litostatinei în secreție (proteina, care stabilizează sărurile de calciu în soluție și împiedică formarea calculilor). Pancreatita cronică calcifiantă (alcoolică) este cea mai frecventă formă clinică.

2. Pancreatita cronică obstructivă - obstrucția ductului pancreatic sau a papilei duodenale cu calcul, tumoare, strictura papilei, colelitiaza, defecte anatomice înăscute; se întâlnește mai rar, decât forma calcifiantă.

3. Pancreatita cronică fibro-indurativă sau inflamatoare – inflamația pancreasului cu infiltrație mononucleară, fibrozarea și atrofia parenchimului; se întâlnește rareori.

4. Pancreatita chistică (chisturi cronice sau pseudochisturi).

Complicațiile pancreatitei cronice: colestaza, hipertensiunea portală, procese inflamatoare (colangita, chisturi, parapancreatita, colecitita enzimatică, esofagita erozivă), hemoragii gastro-duodenale, pneumonia, distres-sindromul, paranefrita, insuficiența renală acută, dereglări exocrine și endocrine.

Cauzele principale ale pancreatitei cronice.

1) Abuzul de alcool – pancreatita alcoolică – doza pancreotoxică egală cu 20-80 g alcool/24 ore timp de cca 10 ani și fumatul – face 40-80% din totalul de cazuri;

2) Colelitiiza - pancreatita biliară - face până la 50% de cazuri de pancreatită cronică. Particularitățile anatomice ale pancreasului crează condiții pentru dezvoltarea proceselor patologice în glandă. Toate canalele pancreatice, care conduc secreția pancreatică de la acinus confluază într-un singur canal comun, așa-numitul canal Wirsung, care în zona capului pancreasului se conectează la canalul biliar și împreună ies în duoden prin papila duodenală mare. Pasajul secreției comune bilă+sucul pancreatic în duoden este reglat de sfincterul Oddi cu funcție dublă – permite scurgerea secreției în duoden și împiedică refluxul duodeno-pancreatic. Aceste particularități anatomice au mare importanță în patogenia afecțiunilor pancreatice.

Secreția pancreasului asigură o presiune mai ridicată în canalul comun în comparație cu presiunea în ductul coledoc – în condiții fiziologice bila nu refuează în ductul pancreatic. Doar în obstrucția ductului comun, în spasmul sfincterului Oddi sau în hipertensiunea intraduodenală are loc vehicularea retrogradă a secreției pancreatice și bilei până la acinusurile pancreatice, activarea intraglandulară de către acizii biliari sau conținutul duodenal a enzimelor pancreatice și autoliza glandei.

Cuazele pancreatitei biliare: obturarea, îngustarea segmentului comun al ducturilor pancreatic și biliar (calcul, cicatrice, tumoare) face posibil refluxul biliar-pancreatic – regurgitarea bilei prin ductul pancreatic în ducturile mici intraglandulare, hipertensiunea intraductală, ruperea microducturilor și pătrunderea bilei (concomitent cu secreția pancreatică) în acinele pancreatice – are loc activarea intraacinară a enzimelor și autoliza parenchimului pancreatic.

3. Patologia sfincterului Oddi (stenoza, inflamația, tumoare); atonia sfincterului Oddi în combinație cu hipertensiunea intraduodenală (duodenostaza) conduce la refluxul duodeno-pancreatic – conținutul duodenal, inclusiv și enzimele pancreatice activate, regurgitează în sistemul ducturilor pancreatice până la microtubuli, enzimele activate pătrund în acinus cu autoliza acestora.

4. Ulcerul duodenal, duodenita au rol patogenetic în geneza pancreatitei cronice prin următoarele mecanisme: a) inflamația mucoasei duodenului, edemul și stenoizarea papilei duodenale (papilita) conduc la obstrucția ductului pancreatic cu hipertensiune intraductală și regurgitarea sucului pancreatic și bilei în pancreas; b) hiperaciditatea gastrică și acidificarea mediului duodenal conduce la stimularea secretorie excesivă a pancreasului cu hipertensiune intraductală; c) duodenostaza crește presiunea în duoden cu refluxul duodeno-pancreatic și activarea intraglandulară a enzimelor

5. Hiperlipidemia (hiperchilomicronemia alimentară) – hipertrigliceridemia peste 500 mg/dL manifestă efect toxic al acizilor grași liberi asupra pancreatocitelor; combinația nocivă a abuzului de alcool cu abundența de alimente grase este cauza frecventă a pancreatitei.

Or patogenia pancreatitei cronice include factorul patogenetic principal – activarea intraductală sau intraacinară a enzimelor pancreatice cu autoliza parenchimului. Autoliza (necroza) parenchimului conduce la inflamație cu fibrozare și calcificare ulterioară. Mecanismele activării precoce (proximal de duoden) a enzimelor pancreatice sunt diferite în funcție de factorul etiologic provocator, iar efectul final este inflamația glandei cu consecințele specifice.

Fiziopatologia pancreatitei cronice alcoolice

Inflamația cronică alcoolică este cea mai frecventă patologie a pancreasului atât pe scară globală, cât și în RM.

Incidența pancreatitei cronice alcoolice este de 40 - 95% din toate formele de pancreatită. Pancreasul este mai sensibil la alcool decât ficatul – doza toxică pentru pancreas este egală cu 2/3 din doza toxică pentru ficat. Formele clinice manifeste de pancreatită cronică alcoolică se dezvoltă la femei peste 10-12 ani, iar la bărbați- peste 17-18 ani de abuz alcoolic sistematic. Factorul de risc este fumatul – la fumători pancreatita alcoolică se dezvoltă de 2 ori mai frecvent decât la nefumători.

Stadiile patogenetice ale pancreatitei alcoolice:

1. stadiul inflamator - alterarea celulelor epiteliale a ducturilor pancreatice, infiltrația focară cu celule imune/inflamatoare a parenchimului, inflamația parenchimului.
2. stadiul fibrozării și calcinozei –fibroza și calcinoza în focare în parenchimul glandei, fibrozarea și obturarea ducturilor, formarea de calculi în ducturi.

Mecanismele pancreopatogene a alcoolului:

1. primul mecanism patogenetic al pancreatitei cronice alcoolice este alterarea primară a parenchimului pancreatic (acinusurilor), care se efectuează pe mai multe căi:

- a) etanolul provoacă disfuncția sfîcterului Oddi – reduce amplitudinea contracțiilor, provoacă unde peristaltice retrograde cu reflux duodeno-pancreatic – conținutul duodenal cu enzime activate

parvine sub presiune până la acinusuri, rupe canaliculele, activează enzimele intracelulare și provoacă autoliza (necroza) acinusului;

- b) inițial etanolul stimulează secreția pancreasului prin stimularea secreției secretinei, gastrinei, pancreoziminei, ceea ce duce la supraîncărcarea ducturilor pancreatice cu secreție și hipertensiunea intraductală, ruperea canaliculelor, activarea enzimelor intracelulare, autoliză (necroză) ;
- c) la acțiune îndelungată etanolul disociază secreția componentilor sucului pancreatic: scade secreția apei și bicarbonaților cu păstrarea secreției enzimelor, ceea ce crește concentrația proteinelor și provoacă formarea precipitatelor proteice, care ulterior se îmbibă cu calciu carbonat (calciți); calciții obstruează ducturile intraglandulare cu distrucția mecanică a acestora;
- d) etanolul modifică compoziția proteică a sucului pancreatic – la rând cu proteinele enzimatice pancreasul secretă două proteine importante - litostatina și proteina GP2. Litostatina normală stabilizează sărurile de calciu în soluție și inhibă depunerea calciului din sucul pancreatic – astfel diminuarea litostatinei normale sub influența etanolului conduce la formarea calculilor intraductali. În plus sub acțiunea etanolului litostatina normală se transformă în litostatina SI, care sedimentează spontan din sucul pancreatic pe pereții ducturilor cu formarea de dopuri proteice, care obturează ducturile;
- e) combinația nocivă a alcoolului cu lipidele alimentare: etanolul stimulează secreția pancreatică, conduce la ruperea granulelor, care conțin proenzime, iar acizii grași destabilizează lizozomii, eliberează proteazele lizozomale, inclusiv catepsina B, care activează tripsinogenul în tripsină – consecutiv tripsina activează celelalte proenzime pancreatice – survine autoliza;
- f) etanolul în pancreas (la fel ca și în ficat) se metabolizează prin citocromul P450 2E1 până la acetaldehidă cu efect toxic asupra pancreatocitelor;

2. al doilea mecanism patogenetic a acțiunii pancreotoxice a etanolului este activarea intraacinară a enzimelor pancreatice. Tripsina, cea mai activă enzimă, activează celelalte proenzime pancreatice, inclusiv elastaza, care degradează elastina septurilor intraglandulare cu expansia autolizei în interiorul glandei. De menționat, că lipaza, deși secretată în stare activă, nu lezează membrana citoplasmatică, deoarece nu posedă

efect fosfolipolitic; doar fosfolipaza degradează membrana citoplasmatică și permite pătrunderea lipazei în celulă cu efect lipolitic intracelular.

3. al treilea mecanism patogenetic a pancreatitei cronice alcoolice este inflamația. Celulele pancreatice alterate, celulele inflamatoare, plachetele secretă chemochine, citokine proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF), ceea ce inițiază inflamația pancreasului;

4. al patrulea mecanism patogenetic a pancreatitei cronice alcoolice este fibrozarea pancreasului efectuată de celulele stelate pancreatice activate de factorii de creștere (*transforming growth factor*, TGF-beta1, *platelet derived growth factor*, PDGF, *fibroblast growth factor*, beta-FGF).

Celulele stelate pancreatice sunt identice cu celulele stelate din ficat, pulmoni, rinichi. În pancreas celulele stelate constituie cca 4% din populația celulară pancreatică, sunt localizate în spațiile periacinare și încojoară acinusurile cu extremități lungi. Sunt localizate periductal și perivascular, conțin picături de lipide și vitamina A. Celulele stelate în repaus sintetizează moleculele matricei extracelulare (colagen, fibronectina), enzime, care degradează proteinele matricei (metaloproteinazele MMP-2, MMP-9, MMP-13) dar și inhibitorii metaloproteinazelor – astfel celulele stelate mențin homeostazia matricei extracelulare.

În caz de alterație sau inflamație a pancreasului celulele stelate se activează și se transformă în miofibroblaste, care proliferază, migrează și secretă în abundență proteinele matricei extracelulare – colagen I, fibronectină. Concomitent celulele stelate activate scad secreția de metaloproteinaze, care degradează proteinele matriceale – în rezultat se dereglează echilibrul dintre fibrogeneză și fibroliză – survine intensificarea neechilibrată a fibrogenezei și fibroza pancreatică.

Activitatea celulelor stelate decurge conform a două scenarii. În cazul, în care alterația și inflamația sunt minore și de scurtă durată celulele stelate asigură procesul reparativ al matricei extracelulare alterate, după care sunt supuse apoptozei, ceea ce stopează fibrogeneza fără de fibrozarea organului. În cazul alterației severe și inflamației persistente celulele stelate sunt menține în stare activă perpetuu, ceea ce conduce la sinteza abundentă de colagen și progresarea fibrozei pancreasului.

Sinteza, depozitarea și remodelarea țesutului fibros în procesele inflamatoare de scurtă durată pot avea caracter protectiv, însă în inflamația cronică, persistentă, menținută de consumul cronic de alcool conduc la fibrozarea ireversibilă și dereglarea funcțiilor pancreasului.

Însăși celulele stelate sunt surse de factori activatori - TGF- β 1, activina A și IL-1, care prin mecanismul autocrin de reglare mențin activitatea perpetuă a celulelor stelate și dezvoltarea progresantă a fibrozei.

Stimularea celulelor stelate de către alcool conduce la transformarea acestora în miofibroblaste, care, la rând cu macrofagele, granulocitele, limfocitele secretă citokine (factorul transformant de creștere - β 1 (TGF- β 1), TNF, IL-6, factorul trombocitar de creștere), care stimulează creșterea țesutului conjunctiv. Citokinele elaborate de celulele stelate exercită efect autocrin – survine autostimularea celulelor stelate cu menținerea și autoprogresarea fibrogenzei în lipsa factorului etiologic.

Moment patogenetic important în dereglarea funcțiilor pancreasului fibrosat constă în faptul, că fibrozarea pancreasului în pancreatita alcoolică are loc nu în focarele de necroză, ci în spațiile perivascularare și periductale – aceasta dereglează hemocirculația în glandă, împiedică evacuarea secreției pancreatice și în final dereglează funcțiile glandei – endocrine și exocrine.

Manifestările clinice ale pancreatitei cronice

1. Sindromul inflamator-distructiv al pancreasului include modificările morfologice: inflamația, sclerozarea, formarea chisturilor pancreatice, compresia ductului coledoc, hipertensiune intraductală, acolie, icter mecanic (hiperbilirubinemie). Sindromul inflamator se manifestă și prin modificări funcționale și biochimice sistemice: intoxicație generală, astenie, inapetență, hipotensiune arterială, tahicardie, febră, leucocitoză, accelerarea VSH, disproteinemie, concentrația sporită de proteine a fazei acute.

2. Sindromul algic. Durerile persistă atât în perioada acutizării, cât și în remisie. Durerea se datorează stagnerii secreției în ducturile pancreatice, hipertensiunii intraductale, peritonitei periviscerale, fibrozei cu briduri a țesutului parapancreatic.

3. Sindromul enzimemiei poartă semne specifice pentru pancreatită și poate servi criteriu de diagnostic diferențiat. Activitatea enzimelor pancreatice în sânge este specificul patologiei pancreasului cu distrucția parenchimului, activarea intraglandulară a enzimelor și pătrunderea enzimelor în sânge. Totodată enzimemia servește ca criteriu discriminator.

- Amilazemia în perioada de remisie a pancreatitei cronice este la nivel normal; în perioada acutizării survine o creștere moderată (cu cca 30%); creșterea de peste 4 ori indică pancreatita acută.

Amilazemia, tripsinemia, lipazemia concomitent cu diminuarea concentrației inhibitorului tripsinei sunt semne sensibile și specifice pentru pancreatita acută sau acutizarea pancreatitei cronice, dar mai puțin pronunțate pentru pancreatita cronică în perioada de remisie.

- Elastaza 1 – creșterea activității acestei enzime în sânge este markerul cel mai sensibil al pancreatitei cronice, iar diminuarea concentrației elastazei 1 în masele fecale este semnul cel mai veridic al insuficienței exocrine pancreatice. Elastaza 1 pancreatică este secretată de celulele acinare în formă neactivă - proelastaza activată de tripsină; este specifică doar pentru pancreas; pătrunde în sânge doar în patologia pancreasului; la persoanele sănătoase nu se depistează în sânge; are rol patogenetic în pancreatita acută și în acutizarea pancreatitei cronice. Concentrația elastazei 1 crește în sânge deja peste 6 ore după declanșarea inflamației, în perioada subclinică, atunci când alte enzime nu se depistează în sânge, iar peste 48 ore atinge nivel maxim. Elastaza posedă o perioadă de înjumătățire mai lungă decât alte enzime, din care cauză se păstrează până la 10 zile de proces inflamator. Scăderea elastazei 1 în masele fecale este un semn patognomonic pentru pancreatita cronică cu insuficiență exocrină; se consideră standardul de aur diagnostic al insuficienței exocrine pancreatice. Este important, că enzima este absolut specifică pentru pancreas, nu degradează în tubul digestiv, nu este influențată de terapia substitutivă cu enzime exogene. Diminuarea activității elastazei 1 în masele fecale sub 200 mcg/g indică insuficiența exocrină pancreatică.

4. Sindromul insuficienței exocrine: se datorează distrucției acinilor pancreatice și diminuării secreției enzimatice, obstrucției ducturilor și reținerii secreției. Insuficiența exocrină se manifestă prin diminuarea secreției enzimelor digestive în duoden, diminuarea secreției bicarbonaților cu acidificarea mediului duodenal (sub pH 4,0) – în rezultat survine inactivarea și denaturarea enzimelor

digestive, precipitarea acizilor biliari. Pancreasul posedă rezerve compensatorii foarte mari – astfel doar pierderea a 90% din capacitățile secretorii conduc la maldigestie și malabsorbție intestinală cu următoarele semne:

- diminuarea concentrației elastazei 1 pancreatice în masele fecale; se consideră standardul de aur în diagnosticul insuficienței exocrine pancreatice
 - diaree
 - steatoree, amiloree și creatoree – prezența în masele fecale a lipidelor, grăuncioarelor de amidon și fibrelor musculare nedigerate
 - malnutriție cu pierderi ponderale
 - dezvoltarea rapidă a florei intestinale cu meteorism
 - hipovitamnoze
 - hipocalciemie
 - dispepsie: hiporexia/anorexia, repulsie pentru grăsimi, greață, vomă episodică, sialoree, meteorism, diaree alternantă cu constipația.

5. Sindromul insuficienței endocrine: se întâlnește la circa 1/3 din pacienți; are la bază distrucția insulițelor pancreatice cu deficit concomitent de insulină și de glucagon – survine diabetul zaharat pancreatic cu anumite particularități: hipoglicemie, necesitățile mici de insulină, cetoacidoza și alte complicații tipice pentru diabetul clasic se întâlnesc rar. De menționat, că în diabetul zaharat tip I are loc combinația hipoinsulinism plus hiperglucagonemie. Hiposecreția insulinei în pancreatita cronică se depistează prin testul toleranței la glucoză, hipoglucagonemia cu hipoglicemie, insuficiența insulinei cu hiperglicemie, xerostomie, polidipsie, dar fără cetoacidoză; testul diagnostic este dozarea insulinei sau a C-peptidei și toleranța la glucoză.

6. Sindromul hematologic:

- hemograma în perioadele de acutizare: leucocitoza, accelerarea VSH, anemia;
- hipoproteinemia: diminuarea concentrației de albumine, transtiretină (transportă hormonii tiroidieni), transferina (transportă fierul), feritina; este consecință a maldigestiei, malabsorbției și malnutriției proteice;

- disproteinemia: reducerea coeficientului albumine/globuline, creșterea α_1 și α_2 -globulinelor;
- creșterea activității transaminazelor, gama-glutamyltranspeptidazei, lactatdehidrogenazei;
- hiperbilirubinemia cu bilirubina directă, hipercolesterolemia, creșterea activității fosfatazei alcaline - consecință a colestaazei;
- hipocalciemia – prezența lipidelor în masele fecale conduce la saponificarea calciului și eliminarea cu masele fecale.

Principiile patogenetice ale tratamentului

Obiectivele tratamentului:

- înlăturarea factorului etiologic;
- diminuarea sindromului algic cu analgezice și spasmolitice;
- inhibiția secreției gastrice și pancreatice (inhibitorii pompei protonice, H₂ – blocanții; antacide, preparatele de aluminiu (fixează acizii biliari);
- inhibitorii peptidelor pancreatice – colecistokinina, secretina;
- inhibitorii secreției pancreatice : somatostatina și octreotida (compus sintetic din somatostatină); pe lângă inhibiția secreției somatotropinei, somatostatina inhibă secreția hormonilor digestivi: gastrinei, colecistokininei, glucagonului, secretinei, polipeptidei pancreatice, peptidei intestinale vasoactive; reduce secreția fluidelor pancreatice, inhibă contracțiile veziculei biliare);
- corecția insuficienței pancreatice exocrine – terapia substitutivă cu enzime pancreatice digestive;
- corecția insuficienței endocrine cu doze mici de insulină conform profilului glicemic;
- dieta (calmul pancreasului) – excluderea alcoolului, alimentelor picante și condimentelor, lipidelor, care stimulează secreția gastrică, secreția pancreatică, secreția bilei;
- corecția malabsorbției (vitamine liposolubile – A,E,D,K);

- stoparea activației și proliferării miofibroblastelor: inhibiția receptorilor PDGF, TGF- β și angiotensinei; inhibitorii proteazei serinice, oxidaza adenin dinucleotid fosfatului;
- camostat mesilat (inhibitorul oral al proteazelor), care se utilizează în tratamentul pancreatitei cronice inhibă proliferarea și producția MCP-1 de către celulele stelate. Camostatul este un inhibitor al proteazei serinice; este recomandat în Japonia pentru tratamentul pancreatitei cronice.

VII. Fiziopatologia fibrozei pancreatice

Fibroza pancreatică – substituția parenchimului acinar și insular cu țesut conjunctiv, care se manifestă prin insuficiență exocrină și endocrină a glandei. Fibroza pancreatică nu este o entitate nozologică de sine stătătoare – cel mai frecvent aceasta este consecința progresării și etapa finală a pancreatitei cronice - procesul de fibrozare devine ireversibil și incurabil, este posibilă malignizarea glandei.

Incidența fibrozei pancreatice crește paralel cu creșterea incidenței pancreatitei acute și cronice – boala se depistează la cca 40% din pacienții cu patologii pancreatice.

Etiologia. Deoarece fibroza este rezoluția pancreatitei cronice, aceste patologii au cauze comune:

- vârsta peste 70 ani – fibrozarea pancreasului consecutiv vârstei este un fenomen ontogenetic fiziologic;
- abuzul sistematic de alcool - cauza dovedită a pancreatitei cronice, conduce la fibrozarea totală a pancreasului timp de 15-20 ani;
- alimentația abundentă cu lipide – în cazuri episodice conduce la pancreatita acută, iar supraalimentația persistentă – la pancreatită cronică și fibrozare;
- colestaza – blocul ampulei Vater, în care converge ductul biliar comun și ductul pancreatic Wirsung (colelitiaza, cancer) – bila pe cale retrogradă activează enzimele pancreatice și provoacă pancreatita;
- blocul ductului Wirsung și ducturilor intrapancreatice (tumoare, concremente) – provoacă hipertensiunea intraductală cu activarea intraglandulară a enzimelor;

- hiperlipidemia, sindromul metabolic;
- tabagismul este un factor de risc a pancreatitei și fibrozei pancreatice;
- infecțiile;
- mucoviscidoza;
- medicamente (hipotiazidul, acidul acetilsalicilic).

Patogenia fibrozei pancreatice.

Fibroza pancreasului este evoluția succesivă și manifestare reprezentativă a pancreatitei cronice.

Rolul patogenetic major în fibroza pancreatică au celulele stelate pancreatice (engl., *pancreatic stellate cells*, PSCs). Promotorul și efactorul procesului de fibrozare în toate organele (miocard, pulmonii, rinichi) sunt fibroblastele/miofibroblastele. Celulele cu funcții similare în pancreas sunt celulele stelate pancreatice identice cu celulele stelate hepatice (celulele Ito) – promotor – cheie a fibrozei hepatice. Ambele tipuri de celule stelate – hepatice și pancreatice – au origine comună - 99.9% de ARN sunt identice în ambele tipuri celulare.

Celulele stelate pancreatice sunt situate în zonele periacinare, periductale și perivasculare. În pancreasul sănătos PSCs constituie cca 4-7% din populația celulară și se află în stare de repaus – conțin picături de vitamina A, expresează markeri specifici – desmina și proteina acidă fibrilară glială (GFAP). În pancreasul normal PSC formează arhitectura specifică a glandei și efectuează *turnover*-ul matricei extracelulare prin sinteza proteinelor matriceale (fibre colagenice, substanța fundamentală), enzimelor degradante (metaloproteinaze matriceale, MMP) și inhibitorilor metaloproteinazelor (TIMP). Recent s-a stabilit, că PSC secretă acetilcolina cu rol de mediator în secreția exocrină a glandei.

Ca răspuns la injuria parenchimului pancreatic (autoliza enzimatică, alcool, stres oxidativ, inflamație, cancer pancreatic) celulele acinare secretă factori de creștere (*transforming growth factor*, TGF-beta 1, *platelet derived growth factor*, PDGF, *connective tissue growth factor*, CTGF, *vascular endothelial growth factor*, VEGF, *heparin-binding EGF-like growth factor*, HB-EGF), citochine (TNF-alfa, IL- 1,6,8,10),

extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN, CD147), endotelina - ET-1, angiotensina I, galectina-3. Aceste substanțe biologice active denumite și factori profibrotici activează celulele stelate aflate în repaus și le transformă în fenotip activ - miofibroblaste. Surse celulare de factori activatori a celulelor stelate, în afară de celulele acinare pancreatice alterate, sunt trombocitele, macrofagele și endoteliocitele în pancreasul inflammat. PSCs pot fi activate și de către moleculele patogene PAMP prin intermediul TLR2 (recunosc PAMP a celulelor Gram-pozitive), prin TLR-4 (recunosc lipopolizaharidele bacteriilor Gram-negative), prin TLR-3 (recunosc ARN viral), prin TLR-5 (recunosc flagelina). De asemenea celulele stelate pot fi activate și de moleculele lezionale DAMP eliberate la alterația celulelor acinare.

Prin capacitatea de fagocitoză comparabilă cu cea a celulelor Kupffer hepatice, PSC fagocitează xenobionții și detritul celular propriu și se activează.

Activarea și trans-diferențierea celulelor stelate în miofibroblaste conduce la pierderea vitaminei A și acapararea de proprietăți esențiale pentru inițierea și progresia procesului de fibrozare:

- expresează proteina citoscheletică *smooth muscle actin* (α -SMA) – în rezultat celulele devin motile, migrează în focarul alterativ; contractia extremităților celulelor stelate strangulează ducturile pancreatice cu stagnarea secreției; strangulează vasele sanguine cu ischemie, ceea ce devine un factor patogenetic suplimentar al pancreatitei;
- crește capacitatea proliferativă – are loc acumularea populației excesive de miofibroblaste active ;
- sintetizează în exces proteinele matricei extracelulare (colagen, fibronectina, laminina), metaloproteine și inhibitori a metaloproteinazelor;
- miofibroblastele secretă ele însăși aceiași factorii de creștere, care le-au activat inițial (TGF-beta 1, CTGF, PDGF, ET-1), și care, la rândul lor, pe cale paracrină activează celulele stelate limitrofe, conducând la expansia procesului de fibrozare, iar pe cale autocrină autoactivează însăși miofibroblastele și astfel mențin în permanență, perpetuu starea activă a celulelor - procesul de fibrozare devine autoprogresant și perpetuu ;

- TGF- β este unul din factorii profibrotici majori în diferite organe, inclusiv și în pancreas ; șoarecii transgenici cu superexpresia TGF-beta dezvoltă fibroză în pancreasul exocrin, iar inhibiția TGF-beta cu anticorpi specifici reduce producția de matrice extracelulară ;

- miofibroblastele secretă citochine proinflamatoare IL-1,6, TNF-alfa și mediatori proinflamatori prin activarea ciclooxygenazei 2 (COX-2) ; astfel apare inflamația secundară, care menține procesul de fibrozare ;

- secretă chemochine, care recrutează celulele inflamatoare din sânge și care de asemenea mențin procesul inflamator și fibrotic în pancreas.

În patogenia inflamației și fibrozării pancreasului, în afară de celulele stelate au importanță și alte celule. Astfel, PSCs secretă factori inducibili, care activează macrofagele pe cale alternativă (*alternatively activated macrophages*, AAMs, M2). Spre deosebire de macrofagele activate pe cale clasică M1, induse de IFN γ sau de lipopolizaharide, AAMs sunt induse de IL-4 sau IL-13 și joacă rol important în fibrogeneză și tumorogeneză.

Alt mecanism de fibrozare indus indirect de miofibroblaste este secreția citochinelor și mediatorilor, care degranulează mastocitele cu eliberarea IL-13, triptazei cu efect proinflamator.

Rezultatul final al activării celulelor stellate este inflamația, fibrozarea, apoptoza celulelor acinare și insulare și la etapa finală (*end-stage disease*) – insuficiența exocrină și endocrină pancreatică.

Căile de semnalare intracelulară, prin care mediatorii profibrotici provoacă trans-diferențierea celulelor stelate în miofibroblaste sunt comune pentru toate organele:

- *mitogen activated protein kinases (MAPK)*;
- *extracellular signal regulated kinase (ERK)*
- *phosphatidylinositol kinase (PI3K)*;
- *protein kinase C (PKC)*;
- *peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ)*;

- *JAK-STAT pathway*;
- *transcription factors nuclear factor-kappa B (NF-κB) and activator protein-1 (AP-1)*.
- *mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway* – activarea PCS, proliferarea , migrarea, producția citokinelor și ECM;

Patogenia fibrozei pancreatice alcoolice este în relație cu capacitatea celulelor stelate pancreatice de a metaboliza etanolul până la acetaldehidă datorită prezenței în cellule a enzimei alcooldehidrogenază (ADH) inducibilă de către etanol. Acetaldehida formată sub acțiunea alcooldehidrogenazei activează și transformă celulele stelate în miofibroblaste cu fibroza ulterioară.

Manifestările pancreofibrozei

Morphologic fibroza pancreatică prezintă acumularea de țesut conjunctiv în spațiile peritubulare, perivasculare, interlobulare, intralobulare a pancreasului.

Variantele morfologice a fibrozei pancreatice:

1. Fibroza cistică – blocarea ducturilor pancreatice de către suc pancreatic cu concentrație și vâscozitate mare
2. Fibroza difuză – depuneri difuze de matrice extracelulară în tot organul
3. Fibroza nodulară (în focar) – substituția unei porțiuni izolate de pancreas cu țesut conjunctiv.

Fibroza afectează ducturile pancreatice cu dilatarea, stagnarea secreției și formarea de calculi. Obstrucția ducturilor pancreatice cauzează exacerbarea pancreatitei cronice cu promovarea consecințelor necrotice/fibrotice. Populația totală a celulelor pancreatice scade cu 29%, iar celulele acinare – cu 90% față de control.

Manifestările clinice ale fibrozei pancreatice

Deoarece pancreatita cronică și fibroza pancreatică are manifestări clinice comune, diferențierea acestor nozologii poate fi efectuată prin biopsia pancreasului - etalonul diagnostic de aur al fibrozei pancreatice.

Fibroza pancreasului are multiple manifestări clinice:

- fibrozarea țesutului acinar conduce la insuficiență exocrină pancreatică – secreția pancreatică scade cu 90% de la normă cu maldigestie/malabsorbție, sindromul dispeptic (diaree, steatoree); malnutriția proteică, hipovitaminoze (în special vitaminele liposolubile); hipocalciemie;
- fibrozarea insulițelor se asociază cu hipoinsulinism și insuficiența glucagonului;

Principiile teraputice ale fibrozei pancreatice include trei strategii:

A. tratamentul pancreatitei

B. Tratamentul antifibrotic/antiinflamator – deoarece celulele stelate pancreatice sunt promotorii fibrozării pancreasului acestea sunt ținta tratamentului inflamației și fibrozei pancreatice, care include:

- 1) inhibiția activării celulelor stelate;
- 3) anti-citochinele și antiinflamatoarele;
- 4) inducția apoptozei sau reversia miofibroblastelor la starea de repaus;
- 5) înlăturarea factorilor, care perpetuează activarea celulelor stelate (inflamația, alcoolul etc.).

Lista agenților antifibrotici include:

- blocatorii receptorilor angiotensinei;
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
- antioxidante: polifenoli, inhibitorii serin-proteazei; inhibitorii oxidazei NAPH;
- diphenyleneiodonium – inhibitorul PDGF, IL-1β și expresia α -SMA și colagenului în celulele stelate;
- camostat mesylate – inhibitor al proteazelor;
- ATRA, 9-RA, 15d-PGJ2, troglitazon, vitamina D – blochează activarea celulelor stelate.

VIII. Fiziopatologia fibrozei renale

Acum 100 ani patologul german **Karl Theodor Fahr** a introdus în nozologie termenul de ‘nefroscleroză’ pentru a desemna ‘indurația renală’ ce acompania hipertensiunea arterială. Ulterior a apărut dilema: este oare rinichiul vinovatul sau victima hipertensiunii și nefrosclerozei. De fapt ambele afirmații sunt corecte - a fost stabilit, că hipertensiunea primară conduce la leziuni vasculare renale și la glomeruloscleroză, iar leziunile renale primare (glomerulonefrita și glomeruloscleroza secundară) conduc la hipertensiune. Rinichii «îmbătrâniți» deasemenea demonstrează modificări similare cu nefroscleroza hipertensivă în lipsa hipertensiunii primare.

Fibroza renală (nefroscleroza) este finalitatea bolii cronice renale, o stare patologică, consecință a pierderii nefronilor și substituirii parenchimului renal cu țesut conjunctiv și insuficiență renală progresantă.

Procesele patologice fibrotice în rinichi decurg într-o anumită succesivitate: patologia primară renală inițial are caractere specifice nozologice de cauză, de structura renală afectată – faza nozologică; ulterior, odată cu alterarea consecutivă a întregului nefron, caracterele specifice ale bolii se estompează – survine faza sindromatică, boala cronică a rinichiului (engl., *chronic kidney disease*, CKD). Concomitent are loc și fibrozarea consecutivă a rinichiului (glomeruloscleroza și scleroza tubular-interstițială), care inevitabil finisează cu stadiul final a bolii renale (engl., *end-stage renal disease*, ESRD) – insuficiența renală și rezoluție fatală.

Boala cronică renală este definită ca afecțiunea rinichilor de orice etiologie cu dereglarea funcțiilor renale estimată prin diminuarea ratei de filtrație glomerulară (*Estimated glomerular filtration rate*, eGFR) sub 60 ml/min/1,73 m², care persistă timp de 3 sau mai multe luni indiferent de cauză.

Stadiul final al bolii cronice renale cu insuficiența renală se înregistrează la nivelul ratei de filtrație renală sub 15 mL/min/1,73 m² (norma pentru adulții tineri este de 125 mL/min/1,73 m²).

Boala cronică renală cu reducerea filtrației glomerulare și albuminurie se întâlnește la 47% de persoane cu vârsta peste 70 ani și doar la 4% cu vârsta de 20-39 ani. Tabloul histo-morfologic al bolii cronice renale include: glomeruloscleroza, atrofia tubulară, fibroza interstițială și arterioscleroza – complexul de modificări denumit generic nefroscleroză.

Or fibroza renală este inevitabilă și ireversibilă în boala cronică renală - unicul remediu pentru pacient în stadiul final rămâne transplantul renal. Aceasta impune medicului sarcina tratamentului eficient a bolilor renale în faza inițială pentru prevenirea (sau reținerea) stadiului final cu fibroza renală incurabilă.

Incidența fibrozei renale în țările europene constituie cca 600 cazuri la 1 mln populație (0,06%), dintre care 10-20% de pacienți necesită hemodializă periodică, iar letalitatea constituie cca 22%.

Procesul de fibrozare se evidențiază și în alte organe vitale (cord, pulmoni, ficat, pancreas) cu aceleași legități generale patogenetice și modificări morfologice similare. Fibroza renală are trăsături comune cu fibroza altor organe, dar se evidențiază și particularități specifice.

Specificul fibrozei rinichilor comparativ cu fibroza altor organe este determinat de următoarele particularități morfo-fiziologice:

1. complexitatea histologică a organului - rinichiul constă din cca 20 tipuri de celule cu capacitate redusă sau absentă de proliferare și regenerare ;
2. în multe boli renale procesul începe cu inflamația și fibrozarea glomerulului, cu creșterea permeabilității capilarelor glomerulare și proteinurie cu consecințe nocive pentru tubulii renali : survine suprasarcina reabsorbivă a tubilor, care rezultă cu distrofia epitelocitelor tubulare, inflamația și fibroza interstițială tubulară și clinic se instalează sindromul nefrotic; astfel procesul morbid inițiat în glomerul antrenează în proces întreg nefronul ;
3. afecțiunea glomerulilor și reducerea filtrației conduce la reținerea în sânge a cataboliților, care sunt patogeni (fibrogenetici) pentru tubii renali ; se instalează cerc vicios cu progresarea procesului de fibrozare ; serul sanguin uremic conține cca 50 de toxine evidențiate (substanțe simple, proteine cu masa medie etc.) cu efect fibrogenetic asupra tuturor organelor;

4. rinichiul este abundent vascularizat și foarte sensibil la aprovizionarea cu oxigen - rinichiul consumă cca 25% din totalul de oxigen din debitul cardiac; hipoxia este sesizată de către un sistem molecular fin – factorul inducibil hipoxic (engl., *hypoxia-inducible factor*, *HIF*), care, fiind activat, inițiază fibroza ; se instalează un nou cerc vicios : hipoxia primară - HIF-2 – sclerozarea vaselor renale – progresarea hipoxiei.
5. hipertensiunea arterială primară este un stres mecanic cu effect distructiv asupra capilarelor glomerulare, care induce fibrozarea glomerulilor; disfuncțiile glomerulare antrenează în process tubii renali;
6. rinichii sunt *trigger*-ii de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA); angiotensina II și aldosteronul sunt factori fibrogenetici; se instalează cercul vicios: hipoperfuzia glomerulului – Ang II, aldosteronul – glomerulocleroza - hipoperfuzia;
7. În patogenia fibrozei renale are importanță susceptibilitatea constituțională la bolile fibrotice - polimorfismul genic și modificarea epigenetică, caracterele rasiale și etnice, vârsta.

Cauzele fibrozei renale.

Convențional toate cauzele și formele de fibroză renală pot fi sistematizate în extrarenale și intrarenale.

Cauzele extrarenale:

- predispoziția ereditară : susceptibilitatea constituționala la bolile fibrotice - polimorfismul genic și modificarea epigenetică;
- factorii de risc : vârsta înaintată, etnia (rasa negroidă), masa redusă a copilului la naștere;
- hipertensiunea arterială primară (glomeruloscleroza Fahr)
- bolile sistemice: lupusul eritematos sistemic; amiloidoza
- bolile metabolice: diabetul zaharat; sindromul metabolic; dislipidemia; guta;
- bolile cardiovasculare cu insuficiența circulatorie și congestia venoasă cronică a rinichiului;
- ateroscleroza, tromboza și embolia arterelor renale;
- obstrucția căilor urinare (ureterele, uretra) cu blocul urinar.

Cauzele intrarenale:

- bolile renale: glomerulonefritele, pielonefrita, tuberculoza, urolitiază;
- leziunea directă a rinichiului: noxe, toxine și medicamente, fumatul, razele ionizante, anti-inflamatoarele non-steroidiene, analgezicele, metalele grele (plumbul, mercurul);
- factorii circulanți a permeabilității: receptorii solubili a urokinazei (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR*); *cardiotropin-like cytokine-1 (CLC-1)*.

Patogenia generală a fibrozării renale.

Sunt evidențiate două forme histopatologice a fibrozării nefronului: sclerozarea glomerulului (glomeruloscleroza) și sclerozarea tubilor renali (fibroza tubular-interstițială). În majoritatea cazurilor procesul decurge succesiv proximo-distal: inițial are loc fibrozarea glomerulului, ulterior fibrozarea tubilor în relație de cauză-efect.

Fibroza rinichiului este un fenomen complex, cu mecanisme intercalate, cu implicarea tuturor componentelor histologice a organului în multe etape, care include și multiple procese:

1. injuria nefronului
2. răspunsul inflamator la injurie
3. secreția mediatorilor activatori a răspunsului reparativ la injurie și inflamație
4. activarea persistentă a celulelor fibrogentice – miofibroblastelor
5. superproducția și acumularea proteinelor matricei extracelulare - remodelarea arhitecturii renale
6. dereglarea funcțiilor renale: stadiul final al bolii cronice renale – insuficiența renală

1. Injuria nefronului: factorii de risc, cauzele și patogenia

Cauzele injuriilor nefronului sunt multiple.:

a) Susceptibilitatea ereditară a rinichiului la injurii și predispoziția la procesele inflamaatoare/fibrotice.

În 8% de cazuri de glomeruloscleroză focal-segmentară (FSGS) familială au fost depistate defecte genetice.

Genele afectate depistate în această patologie codifică proteine importante a citoscheletului podocitelor glomerulare, care determină permeabilitatea filtrului glomerular: 1) nefrina – proteina transmembranară și structură importantă a diafragmului podocitelor – structura reglatoare a permeabilității filtrului renal; 2) podocina – facilitează direcționarea nefrinei spre locația în diafragmul filtrului renal; 3) α -

actinina-4 - o proteină necesară pentru reglarea *turnover*-ului actinei și menținerea morfologiei și funcției normale a podocitelor; 4) fosfolipaza C (PLC ϵ 1) - este importantă pentru creșterea și diferențierea podocitelor; 5) miozina 1^E - motorul molecular pentru translocarea proteinelor de-a lungul filamentelor de actină și importantă pentru migrarea podocitelor și stabilizarea citoscheletului.

Majoritatea genelor cu polimorfism stabilit în glomeruloscleroză au referință la reglarea structurii fantei diafragmate (*slit diaphragm*) a podocitelor, care reglează permeabilitatea filtrului renal, citoscheletul podocitelor sau interacțiunea și fixarea podocitelor de membrana bazală epitelială. Alterația acestor gene conduce la modificări structurale ale glomerulului importante în patogenia fibrozei renale : modificarea proprietăților podocitelor, creșterea permeabilității filtrului renal și filtrația abundentă a proteinelor ; proteinurie și sindromul nefrotic ; detașarea podocitelor de la membrana bazală, redirectionarea filtrației glomerulare în spațiul interstițial periglomerular ; dezmembrarea («amputarea») nefronului - formarea nefronului aglomerular și în final - glomeruloscleroza.

b) Factorii de risc a bolii cronice renale includ masa nefronului, apartenența de sex, nivelul calcidiolului (calcidiol - 25(OH)D₃, prohormon produs de ficat și transformat în rinichi în calcitriol (1,25-(OH)₂D₃) – forma activă a vitaminei D), hiperactivitatea simpatică, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA), obezitatea, diabetul, bolile cardiovasculare, modificări epigenice.

b) Vârstă înaintată. Omul pierde cca 4500 nefroni anual într-un rinchi, iar rata de filtrație scade cu 10 ml/min fiecare decadă – astfel vârsta apare ca un factor natural al mecanismului reducerii parenchimului renal și fibrozării renale. Vârsta disturbă structura și funcția normală a rinichiului prin mai multe mecanisme: scurtarea telomerilor în celulele renale cu scurtarea perioadei de viață a celulei, îmbătrânirea celualră, aberația și metilarea ADN, depleția populației de celule-stem în rinichi, diminuarea proliferării epiteliului tubular. Paralel cu vârsta are loc dereglarea sensorilor energetici celulari, survine stresul oxidativ, disfuncții mitochondriale.

La pacienții bătrâni nefroscleroza se dezvoltă și în condiții de normotensiune arterială. În rinichii îmbătrâniți se depistează hialinoza arteriolelor glomerulare în două variante: cu obstruarea și fără obstruarea lumenului arteriolar. Arteriolele hialinice fără obstruare au lumenul de două ori mai mare decât arteriolele

fără depuneri de hialină și semne de hipertrofie. Arteriolele hialinizate pierd capacitatea constrictivă autoreglatoare la presiunea arterială și rămân persistent în stare dilatată, ceea ce conduce la transmiterea presiunii arteriale sistemice direct la capilarele glomerulare – survine șocul de presiune, ceea ce impune glomerulului hiperfiltrația cu hipertrofia și sclerozarea glomerulului. Presiunea înaltă în capilarele glomerulare conduce la detașarea intercelulară a podocitelor, detașarea podocitelor de la membrana bazală, creșterea permeabilității filtrului renal, filtrația plasmei sanguine în spațiul periglomerular, dizmembrarea nefronului și, în consecință, la fibrozarea glomerulului.

A doua variantă de hialinizare - hialinoza arteriolelor glomerulare cu obstruarea lumenului conduce la ischemia, necroza și sclerozarea nefronului.

c) Hipertensiunea arterială sistemică primară este o cauză frecventă a nefrosclerozei. Patogenia injuriilor renale provocate de hipertensiunea sistemică depinde nu numai de gradul hipertensiunii, dar și de capacitatea autoreglatorie a arteriolelor aferente și de rata presiunii sistemice transmise capilarelor glomerulare și susceptibilitatea locală a structurilor la barotraumă.

Normal, creșterea presiunii arteriale sistemice, episodică sau persistentă, este atenuată în patul vascular renal prin autoreglare - vasoconstricția preglomerulară proporțională cu hipertensiunea arterială. Astfel, presiunea în vasele intrarenale într-un anumit diapazon de presiune sistemică se menține la un nivel relativ constant. Acest mecanism autoreglator prezintă prima linie de protecție contra injuriilor renale de presiune. Atât timp cât presiunea în capilarele glomerulare rămâne în diapazonul autoreglator se dezvoltă doar nefroscleroza benignă (fără dereglarea funcțiilor renale). În cazul, în care limita autoreglatoare este depășită sau scade capacitatea autoreglatoare a arteriolelor aferente în glomerul apar injurii acute distructive (nefroscleroza malignă cu dereglarea funcțiilor renale). Odată apărute injuriile glomerulare conduc la compromiterea secundară a mecanismelor autoreglatoare cu amplificarea injuriilor provocate de șocul hidraulic, iar dereglarea funcțiilor glomerulare antrenează în proces și tubii renali – procesul cuprinde întreg nefronul.

Reducerea filtrației în glomerulii afectați conduce la reținerea și acumularea cataboliților în sânge – survine sindromul uremic. Factorii uremici plasmatici (ureea, creatinina, acidul uric) filtrați în glomerul parvin la tubii renali și suscită inflamație și fibroză.

d) Hipoxia nefronului. Hipoxia este un factor esențial în patogenia fibrozei renale și progresiei bolii renale cronice. Cauzele hipoxiei renale sunt multiple: hipotensiunea arterială sistemică, ateroscleoza, tromboza, embolia arterei renale, arterioscleroza, hiperemia venoasă etc. Deși perfuzia rinichiului este abundentă, în rinichi sunt arii cu presiunea oxigenului joasă – cca 10 mmHg paralel cu necesitățile mari a celulelor în oxigen. Aceasta predispune rinichiul la hipoxie.

Mecanismele fibrogenetice ale hipoxiei sunt multiple: 1. hipoxia în mod direct conduce la fibroză prin expresia genelor codificatoare de sinteza proteinelor matriceale (colagenul I) și reducerea sintezei metaloproteinazelor; 2. hipoxia suscită calea de semnalare a fibrogenezei TGF- β 1/Smad; 3. hipoxia provoacă tranziția celulelor epiteliale și endoteliale în celule mezenchimale (*transition epithelial-mezenchimal, EMT* ; *transition endothelial-mezenchimai, EndMT*) prin stimularea HIF-1 ; 4. Efectul final al hipoxiei este acumularea miofibroblastelor – principalelor celule active fibrogenetice producătoare de colagen, ceea ce conduce la fibroză.

Răspunsul celular la hipoxie include sensorii și mediatorii specifici la hipoxie - factorii inducibili a hipoxiei (*Hypoxia-Inducible Factors, HIF1*, care reglează reacțiile compensatorii la hipoxie: cedarea oxigenului din sânge țesuturilor, angiogeneza, secreția eritropoietinei, glicoliza anaerobă. Deși HIF contribuie la supraviețuirea celulelor în condiții de hipoxie, totodată HIF contribuie la procesul de fibrozare.

e. Injuriile inflamatoare. Procesele inflamatoare în glomerule – glomerulonefritele – au rezoluția în glomeruloscleroză prin efectele fibrogenetice a citochinelor proinflamatoare.

f. Fibroza renală în procesele nefroobstructive. Obstrucția căilor urinare (calice, bazine, uretere) concomitent cu procesul continuu de diureză conduce la creșterea retrogradă a presiunii urinei până la tubii renali și capsula Bowman. Forțele hidrodinamice pe parcursul tubilor sunt de asemenea profibrotice –

obstrucția și extinderea tubilor renali induc secreția NF- κ B și TGF β de către celule supuse compresiei; aceasta conduce la inflamație și sclerozare – survine fibroza tubular-interstițială.

g) proteinuria demarează două procese fibrogenetice: a) concentrația mare a proteinelor în urina primară suscită suprasolicitarea reabsorbțivă a epiteliului tubilor renali și depășirea capacităților proteolitice intracelulare, ceea ce conduce la stresul reticulului endoplasmatic, acumularea proteinelor nedegradate și, în final, la apoptoza epitelocitelor cu inflamația și fibrozare ulterioară ; b) proteinuria cu pierderea proteinelor plasmatică, hipoproteinemia stimulează sinteza compensatorie a proteinelor de către ficat, inclusiv a lipoproteinelor – astfel sindromul nefrotic este asociat de hiperlipidemie cu VLDL și LDL, care de asemenea se filtrează și provoacă distrofia grasă a epitelocitelor tubulare cu apoptoza, inflamația și fibrozarea.

h) Co-morbiditățile și nocivitățile cu rezoluție în nefroscleroză: obezitatea, ateroscleroza, dislipidemiile, hiperglicemia, hiperuricemia, fumatul. Mecanismele-trigger ale nefrosclerozei în aceste stări sunt stresul oxidativ, inflamația, alterația directă a nefronului.

Aceasta este lista (incompletă) a factorilor lezanți a nefronului, care ulterior suscită următorul proces patogenic – inflamația.

2. Inflamația. Al doilea eveniment succesiv în procesul de fibrozare este răspunsul inflamator la injurii. Alterarea nefronului conduce la eliberarea din celulele alterate a moleculelor flogogene (DAMP), mediatorilor proinflamatori, chemochinelor, factorilor de creștere. Celulele inflamatoare joacă rol important în ambele procese: în reparația fiziologică (însănătoșirea organului) și în fibrozarea rinichiului. Ulterior alterației procesul în rinichi este continuat de inflamație. Celulele inflamatoare în rinichi sunt celulele rezidente (celulele dendritice, mastocitele, macrofagele, limfocitele) și celulele inflamatoare recrutate de chemochinele secretate de celulele inflamatoare (monocitele, polimorfonuclearele, limfocitele). Gradul infiltrației rinichiului cu celule inflamatoare corelează strâns cu severitatea disfuncției renale și predictorii progresării bolii cronice renale.

La rândul lor celulele recrutate - neutrofilele, plachetele, eozinofilele și bazofilele secretă mediatori proprii proinflamatori și fibrogenetici, prin intermediul cărora se implică în menținerea inflamației și

procesului de fibrozare. În mare parte infiltrația limfo-monocitară a interstițiului renal este tipică pentru progresarea bolii cronice renale.

3. Reparația fiziologică a injuriilor în rinichi. Rezoluția injuriei și inflamației rinichiului depinde de raportul dintre reparație și cicatrizare, care va determina : se vor restabili structurile native și funcțiile renale sau va progresa substituirea parenchimului cu țesut conjunctiv cu declinul funcțiilor.

Procesul reparator în rinichi poate decurge conform a două scenarii.

În injuriile acute moderate reparația are loc fără inflamație sau cu inflamație subclinică. În funcție de capacitatea regenerativă (proliferativă) a celulelor organului reparația decurge prin restituirea celulelor alterate cu celule similare. În rinichi unele tipuri de celule posedă potential regenerativ redus sau nu proliferază deloc ; în aceste condiții defectul este substituit cu țesut conjunctiv. Odată cu restituirea structurii sau substituirea defectului cu țesut conjunctiv procesul de fibrozare este stopat de mecanismul feed-back prin apoptoza celulelor fibrogenetice (miofibroblastelor) și degradarea surplusului de colagen.

4. Degenerarea procesului regenerativ în proces fibrotic

Injuriile cronice, repetate, persistente mențin procesul cronic inflamator, secreția persistentă de mediatori proinflamatori și profibrotici, mențin în stare de activare permanentă celulele fibrogenetice (miofibroblastele) și sinteza de matrice extracelulară nedegradabilă. Procesul reparator devine fibrotic, autocatalitic, perpetuu și ireversibil.

Degenerarea procesului fiziologic de reparație în proces patologic de fibrozare parcurge următorul lanț patogenetic.

Procesele anterioare (injuria nefronului, inflamația) conduc la secreția și acumularea citochinelor proinflamatoare, factorilor de creștere, chemochinelor, factorilor profibrotici cu rol-cheie în procesul de fibrozare. Sunt identificați cca 10 factori fibrogenici, dar cel mai bine validat este factorul transformant de creștere TGF-beta (*transforming growth factor*) și calea de semnalare Smad (*small Mothers Against Decapentaplegic*).

TGF- β este recunoscut factor patogenetic-cheie în fibroza organelor vitale (miocard, ficat, pulmoni, pancreas), inclusiv și în rinichi.

Semnalele TGF- β sunt transduse intracelular prin receptorii membranari tip I și II serin/threonin kinazici. Receptorii activați fosforilează și activează căile semnalante intracelulare Smad2 și Smad3, care, fiind fosforilate, se leagă de partenerul comun Smad4, și ulterior sunt translocați în nucleu, unde controlează expresia genelor sintezei proteinelor matriceale (collagen, elastina, fibronectina).

În rinichiul normal calea Smad este strict reglată (inhibată) de familia de proteine supresoare a Smad - SnoN, Ski, TGIF. Prin diferite mecanisme antagoniștii Smad limitează transcripția genelor mediate de Smad și protejează țesuturile de răspunsul nesancționat la TGF-beta. S-a demonstrat, că SnoN și Ski reduc fibroza renală, ceea ce indică, că epuizarea antagoniștilor Smad este un mecanism amplificator al semnalelor TGF- β .

În rinichiul fibrotic există multiple mecanisme, care hiperactivează calea semnalantă TGF- β /Smad. Efectele finale ale TGF-beta sunt acumularea populației de miofibroblaste, sinteza proteinelor matriceale (colagen I, III), glomeruloscleroza, atrofia tubulară, fibroza tubulo-interstițială.

Proprietățile duale profibrotice și antiinflamatoare a TGF- β pune dilema utilizării terapeutice a inhibiției TGF-beta: în experiment inhibiția TGF-beta la rând cu stoparea fibrogenezei, prin anihilarea efectelor antiinflamatoare a TGF-beta provocau inflamație masivă. În plus animalele cu lipsa genei TGF-beta nu dezvoltă fibroză, însă mor de inflamație sistemică.

În afară de TGF- β capacități fibrogenetice posedă următorii factori:

- factorul de creștere a țesutului conjunctiv (*connective tissue growth factor*, CTGF) - important factor profibrotic, care contribuie la fibroza renală și trans-diferențierea epiteliului tubular prin activarea căii semnalante TGF- β /Smad;

-factorul de creștere derivat din trombocite (*platelet-derived growth factor*, PDGF) de asemenea este un factor central în fibroza renală similar cu CTGF;

-endotelina 1 (*endothelin-1*, ET-1) este secretat în abundență de endoteliocite, posedă proprietăți vasoconstrictoare, proinflamatoare și profibrotice ;

-factorul necrozei tumorale (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) și interleuchina 1 (IL-1) – mediatori proinflamatori cu proprietăți profibrotice

- angiotensina II, oxidul nitric, aldosteronul.

La rând cu factorii profibrotici în organism există și factori antifibrotici endogeni naturali, care echilibrează activitatea profibrotică și mențin procesul de fibrogeneză în diapazon homeostatic. Din factorii antifibrotici fac parte:

- factorul de creștere a hepatocitar (*hepatocyte growth factor*, HGF) – promovează proliferarea hepatocitelor și regenerarea ficatului alterat; este dovedit și efectul antifibrotic în procesul de regenerare a tubilor renali după o injurie acută; HGF inhibă eficient activarea fibroblastelor și miofibroblastelor din mezangiul glomerular mediate de TGF- β și blochează EMT tubulară.

HGF blochează calea de semnalare a transcripției nucleare Smad2/3 în fibroblastele interstițiale și induce expresia SnoN în epitelocitele tubulare. Astfel, semnalele HGF converg la calea comună de semnalare Smad. Important, că administrarea HGF exogen atenuază fibroza renală și păstrează funcțiile renale în modelele experimentale a bolii cronice renale (nefropatia obstructivă, rinichiul remnant după nefrectomia unilaterală, nefropatia diabetică, *allograft*-ul renal ;

- proteina morfogenetică a osului (*bone morphogenetic protein-7*, BMP-7) – cunoscută ca proteina-1 osteogenetică, factorul-cheie în embriogeneză și morfogeneză; s-a demonstrat, că BMP-7 reversează fibroza renală prin antagonismul cu TGF-beta ;

- interferonul gama (IFN- γ) și factorul de creștere insulenic (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) de asemenea au proprietăți antifibrotice.

Or o latură patogenetică a fibrozei renale este predominarea factorilor profibrotici asupra celor antifibrotici, iar strategia terapeutică a fibrozei renale constă în inhibiția efectelor profibrotice a căii de semnalare TGF- β /Smad și stimularea căilor antifibrotice.

Efectele mediatorilor profibrotici (TGF-beta și a.) cu importanță patogenetică în fibrizarea rinichiului:

1. stimulează proliferarea mezangiului glomerular cu hiper celularitate, infiltrația interstițială și colapsul glomerulului;
2. inițiază apoptoza podocitelor glomerulare (podocitopenia);
3. inhibă angiogeneza cu reducerea vasculaturii renale;
4. activează fibroblastele rezidente cu trans-diferențierea în celule active – miofibroblaste ;
5. demarează tranziția epitelial-mezenchimală (*epithelial-mezenchimal transition*, EMT) cu trans-diferențierea epitelio-citelor tubulare în miofibroblaste ;
6. demarează tranziția endotelial-mezenchimală (*endothelial -mezenchimal transition*, EndMT) cu trans-diferențierea endotelio-citelor în miofibroblaste.

Efectul final al mediatorilor profibrotici este activarea și acumularea miofibroblastelor – celula-cheie efectoare a fibrozei. Or toate procesele ulterioare ale fibrozării sunt efectuate de miofibroblaste.

5. Funcțiile miofibroblastelor. Punctul central final al proceselor precedente (injuria, inflamația) este acumularea celulelor fibrogenetice – miofibroblastelor. Caracteristica esențială a miofibroblastelor este expresia alfa-actinei mușchiului neted (*α -smooth muscle actine*), care atribuie miofibroblastelor contractilitate, motilitate cu migrarea în interstițiu, superproducția colagenului tip I, III și fibronectinei și secreția mediatorilor profibrotici cu efecte paracrine și autocrine.

Acumularea anormală a proteinelor matricei extracelulare (ECM) este etapa finală a fibrogenezei renale. ECM este constituită din colagene, elastină, laminină, fibronectină, glicoproteine.

Acumulrea ECM rezultă nu numai substituția țesutului normal renal cu matrice, dar totodată conduce și la pierderea celulelor renale parenchimale ca rezultat al inhibiției semnalelor matricei extracelulare către celulele parenchimale mediate prin integrine (*downregulation of integrin-mediated survival signals from normal matrix*). În mod normal interacțiunea celulelor parenchimale cu fibrele colagenice ale matricei extracelulare este vitală și reglează diferite funcții: creșterea celulară, diferențierea, migrarea și supraviețuirea celulelor. Majoritatea celulelor necesită adeziune la matricea extracelulară pentru supraviețuire; lipsa sau adeziunea inadecvată celulă-matrice cauzează apoptoza – acest fenomen este cunoscut sub denumirea anoikis (Anoikis este o formă de moarte programată a celulei dependentă de detașarea de la matricea extracelulară). Acest mecanism apoptotic este crucial pentru menținerea

homeostaziei, organizației și arhitecturii epitelului, iar dereglarea ancorajului celular la matrice conduce la desprinderea, emigrarea celulelor (precum are loc în procesul de metastazare a tumorilor). Adeziunea celulelor la matrice este mediată de integrine – proteine integrale membranare, care fac conexiune intracelulară cu citoscheletul și genomul celulei. Desprinderea celulelor de la ECM blochează mecanismele de supraviețuire a celulei și alterează citoscheletul cu eliberarea factorilor pro-apoptici.

Semnalele fibrogenice stimulează cascadele de semnalare intracelulare cu activarea transcripției proteinelor matriceale (collagen, fibronectină). Au loc modificări cantitative, dar și calitative în compoziția matricei: în fibroza tubulo-interstițială se acumulează colagenul tip I, III, IV, iar în glomeruloscleroză – tip III.

6. Progresia procesului de fibrozare. Momentul patogenetic esențial al fibrozării este progresarea continuă până la etapa ireversibilă, care conduce la stadiul final al bolii cu insuficiența renală. În injuriile cronice și acțiunea persistentă a factorilor nocivi procesul de fibrozare devine autoprogresant. Mecanismele de progresare a procesului de fibrozare sunt următoarele :

1. capacitatea joasă de regenerarea a celulelor nefronului – pierderile celulare nu pot fi restituite cu celule similare – se formează deficit de structură, iar procesul de vindecare decurge cu substituția cu țesut conjunctiv;
2. celulele alterate sunt surse de factori de creștere (TGF-beta1), care activează fibroblastele – astfel fibrozarea va continua pe tot parcursul persistenței alterației ;
3. injuriile cronice provoacă proces inflamator cronic, iar celulele inflamatoare sunt surse de factori de creștere - astfel fibrozarea va continua pe tot parcursul persistenței inflamației;
4. fibroblastele activate se transformă în miofibroblaste producătoare de factori de creștere fibrogenetici, recrutează continuu populația de miofibroblaste prin EMT și EndMT - în rinichi se creează surse inepuizabile de miofibroblaste ;
5. factorii fibrogenetici secretați de miofibroblaste prin acțiune autocrină mențin miofibroblastele în stare de activitate perpetuă ;
6. miofibroblastele active sunt refractare la stimuli apoptogeni, care în condiții de reparație fiziologică sistează procesul de fibrogeneză ;

7. *cross-linking*-ul modifică proprietățile colagenului – atribuie refracteritate la factorii naturali fibrolitici – astfel sunt anihilate căile naturale de restabilire a homeostaziei matricei extracelulare.

Rezumativ schema generală a patogeniei fibrozei renale constituie următorul lanț de cauze-efecte:

alterația nefronului – inflamația – activarea celulelor fibrogenetice – formarea miofibroblastelor – remodelarea nefronului – fibroza rinichiului (glomeruloscleroza și fibroza tubular-interstițială) – reducerea funcțiilor renale – insuficiență renală.

Semnele clinice ale glomerulosclerozei cu sindromul nefrotic sunt următoarele:

- diminuarea ratei de filtrație glomerulară
- proteinuria (>3.5 g/zi) cu pierderi de proteine plasmatice
- hipoalbuminemia (<3.5 g/dl)
- hipercolesterolemia cu VLDL și LDL
- retenția hidrică și salină, edeme
- sindromul uremic
- susceptibilitatea la infecții (pierderea imunoglobulinelor)

Principiile terapeutice a fibrozei renale.

Tacticele aprobate în clinică:

- controlul presiunii arteriale și angiotensinei II ;
- tratamentul antiinflamator și antibacterial;
- reducerea hiperlipidemiei
- reducerea hiperglicemiei;

- pentoxifilina - inhibitor a fosfodiesterazei, a proliferații celulare și tranziției epitelial-mezenchimale;
- pirfenidone – inhibă acumularea matricei extracelulare; reduce fibroza prin degradarea colagenului.

Tacticele terapeutice în curs de elaborare:

- inhibiția factorilor profibrotici și deleția fibroblastelor generatori de matrice
- inhibitorii receptorilor TGF- β ; dilema utilizării acestui grup de eventuale medicamente constă în faptul, că TGF-beta este o citochină antiinflamatoare – astfel utilizarea inhibitorilor TGF-beta poate suscita inflamație ca reacție adversă
- inhibitorii naturali a căii de semnalare TGF- β 1.
- remediile anti-PDGF (*anti-platelet derived growth factor*, PDGF);
- anticorpi monoclonali anti-PDGF (*monoclonal antibody targeting* PDGF);
- *Anti-epidermal growth factor* (EGF);
- Rho kinase inhibition*;
- antagoniștii receptorilor 2 a vasopresinei;
- antagoniștii endotelinei.

IX. Fiziopatologia fibrozei intestinale

Fibroza intestinală – creșterea abundentă și acumularea în exces a țesutului conjunctiv în matricea extracelulară a peretelui intestinal – este stadiul final al bolii inflamatoare a intestinului.

Boala inflamatoare a intestinului (engl., *Inflammatory bowel disease*, IBD) este o entitate generică, care include inflamația cronică a diferitor structuri și următoarele entități nozologice :

- colita ulcerativă – inflamația și ulcerația colonului și rectului ;
- boala Crohn's – inflamația tractului digestiv de la cavitatea bucală și până la rect;
- enteropatia radiațională ;

- reacția transplantul contra gazdei ;
- colita colagenoasă ;
- enteropatia eozinofilă ;
- enteropatiile medicamentoase;
- fibroza cistică;
- aderențe intraperitoneale fibroase;
- tumori gastro-intestinale cu stenozarea și obstruarea intestinală.

Conform *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, cca 3 mln persoane în SUA suferă de IBD, pe care au acaparat-o până la vârsta de 30 ani.

Etiologia. Cauzele concrete a IBD nu sunt cunoscute. Factorii de risc:

- vârsta – în majoritatea cazurilor boala a fost depistată până la vârsta de 30 ani, dar debutul bolii este posibil și la vârsta de 50-60 ani;
- predispoziția familială – este descrisă incidența mai mare a bolii în familii cu părinți sau frați bolnavi ;
- fumatul – este cel mai important factor controlabil al fibrozei ; refuzul la fumat ameliorează starea nu numai în fibroză, ci și în alte afecțiuni digestive ;
- anti-inflamatoarele non-steroidice – agravează evoluția fibrozei

Manifestările clinice a IBD nu sunt specifice:

- diaree
- fatigabilitate
- dureri abdominale și crampe
- prezența sângelui în excremente
- inapetență
- pierderi ponderale

Complicațiile IBD:

- fibroza intestinală
- cancer de colon
- inflamația pielii, ochilor, articulațiilor
- colangita primară sclerozantă
- tromboze
- obstrucție intestinală
- maldigestie, malabsorbție, malnutriție
- perforația intestinelor
- megacolonul toxic (*Toxic megacolon*) – forma acută de distensie a colonului acompaniată de febră, dureri abdominale sau chiar șoc.

Fibroza intestinală (FI)

Fibroza intestinală este consecința comună a bolii inflamatoare a intestinului (enteropatiilor).

Fibroza intestinală este definită ca o depunere excesivă de matrice extracelulară consecutiv inflamației cronice și a procesului anomal de vindecare a injuriilor; este o complicație serioasă a bolii inflamatoare a intestinului cu consecințe grave clinice. Implicarea în proces a stratului mucozal și submucozal conduce la subțierea stratului muscular cu acumulare de matrice extracelulară. Cca 1/3 din pacienți dezvoltă tipul fibrostenozal de boala Crohn – îngustarea progresivă a lumenului intestinului cu obstrucție. Cca ½ din acești pacienți necesită intervenție chirurgicală. În ultimele trei decade incidența stricturilor intestinale nu au scăzut esențial, ceea ce denotă ineficiența terapiei fibrozei intestinale. Rezecția intestinală și corecția plastică a stricturilor intestinale rămân principalele intervenții în tratamentul complicațiilor fibrozei intestinale.

Actualmente fibroza intestinală este privită ca o boală ireversibilă, stadiul final al inflamației cronice a intestinului.

Patogenia fibrozei intestinale.

Procesul de fibrozare depinde de dezechilibrul dintre factorii proinflamatori și anti-inflamatori, de producția și degradarea proteinelor matricei extracelulare (ECM). În patogenia fibrozării au importanță următorii factori patogeni :

- b) infecția;
 - c) factori fizici (razele ionizante);
 - d) răspunsul imun natural și adaptativ anomal;
-
- b) microflora intestinală comensală cu proprietăți proinflamatoare și profibrotice;
 - c) nutrienții alimentari cu proprietăți proinflamatoare și profibrotice.

Factorii patogeni provoacă inflamația intestinului, activarea fibroblastelor și trans-diferențierea în miofibroblaste cu producția abundentă de colagen cu structura modificată, stimularea enzimelor sintetizante și degradante de colagen (sintaze și metaloproteinaze matriceale, MMP) și diminuarea inhibitorilor metaloproteinazelor (TIMP).

În procesul de fibrozare se instalează un cerc vicios - însăși compoziția și grosimea țesutului fibros contribuie la progresia fibrozării prin activarea și trans-diferențierea fibroblastelor, mediată de transductorii mecanici – integrinele de pe membrana citoplasmatică a fibroblastelor. Astfel grosimea ECM este nu numai rezultatul, ci și cauza progresiei fibrozării.

Actualmente conceptul despre fibroza intestinală se modifică de la modelul static și ireversibil la modelul dinamic reversibil – concept valabil și pentru procesul de fibrozare în alte organe (piele, rinichi, pulmoni, miocard, ficat).

Fibrozarea intestinală include următoarele procese patogenetice în evoluție succesivă.

1. Alterația enterocitelor și miocitelor intestinale provocată de multiple cauze: bacterii, inclusiv și microflora simbiotă intestinală, alergene și autoalergene, radiație, factori chimici etc.

2. Inflamația. Alterația enterocitelor și miocitelor intestinale de orice etiologie provoacă inflamația mucoasei. Alterația structurilor intestinale eliberează molecule lezionale (DAMP), iar microflora asociată eliberează molecule patogene (PAMP), care prin căile proinflamatoare canonice (NF- κ B) provoacă inflamația intestinului și secreția citochinelor și mediatorilor proinflamatori.

Procesul inflamator inițial declanșat în epiteliu antrenează în proces și startul muscular. Stimulii inflamatori și celulele imune (Th1, Th2, Th17) afectează funcția și structura miocitelor, iar factorii de creștere secretați de celulele mezenchimale au efecte promotoare fibrotice. Factorul transformant de creștere (TGF- β 1) este promotorul principal al fibrozei, iar factorul de creștere insulenic (IGF) – promotorul creșterii miocitelor netede. Astfel, în boala Crohn fibrostenotică TGF- β 1 induce producția de IGF-I și factorului de creștere mecanic (*mechano-growth factor*, MGF) în miocitele intestinale, ceea ce provoacă hiperplazia și hipertrofia stratului muscular al intestinului și producția de colagen I, care contribuie la formarea stricturilor intestinale. Aceasta indică rolul important nu numai al enterocitelor, dar și al miocitelor în fibrostenoză în boala Crohn.

3. Activarea și acumularea fibroblastelor în zonele alterate/inflamate.

Acumularea fibroblastelor se efectuează prin multiple căi:

a) proliferarea fibroblastelor rezidente în peretele intestinal este mecanismul-cheie a fibrozei și constă în multiplicarea și creșterea populației de fibroblaste. Procesul de proliferare este stimulat de factori de creștere: TGF- β 1, IGF-I (*insuline-like growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*), EGF (*epithelial growth factor*), CTGF (*connective tissue growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*), de citochine proinflamatoare ((IL-1 β , IL-6, TNF)- α). TGF- β 1 este mediatorul-cheie a fibrozării în toate organele, inclusiv în intestine. În afară de molecule, creșterea fibroblastelor poate fi stimulată și de contactul direct cu mastocitele, eozinofilele, T-limfocitele prezente în intestinal inflamat;

b) migrarea fibroblastelor – locomoția în interiorul și prin matricea extracelulară – este un mecanism component a fibrozei intestinale; sub acțiunea factorilor chemochinetici fibroblastele se deplasează și se acumulează în zone de alterație/inflamație în mucoasă și submucoasă. Se consideră, că fibronectina

sintetizată de fibroblaste este un factor autocrin al migrației fibroblastelor. Fibroblastele imigrate sunt reținute în focarul inflamator de către TNF-alfa și IFN- γ , care imobilizează fibroblastele;

c) celulele stelate intestinale au o implicație majoră în fibroză (similar cu celulele stelate hepatice, pancreatice). Celulele stelate sunt celule mezenchimale cu activitate mitogenă și rol în metabolismul acidului retinoic – acumulează vitamina A. Fiind activate, celulele stelate se diferențiază în fibroblaste, sintetizează proteine matriceale și influențează *turnover*-ul matricei. Celulele stelate sunt situate în submucoasa intestinală. În boala Crohn și colita ulceroasă celulele stelate se diferențiază în fibroblaste;

d) recrutarea fibroblastelor extraintestinale din sânge mediată de chemochinele secretate de celulele alterate și de celulele inflamatoare din peretele intestinal. S-a constatat, că celulele-stem hematopoietice se pot diferenția și în cellule non-hematopoietice: fibroblaste, hepatocite, celule endoteliale, miocite; această capacitate plastică este mai pronunțată în țesuturile alterate. Astfel, măduva roșie implantată în peretele intestinal contribuie la reparația intestinului. Fibrociții medulari circulanți în sânge co-exprează concomitent markeri hematopoietici și mezenchimali, inclusiv CD34 pentru celulele-stem, antigenul comun leucocitar CD45, markerul monocitar CD14 și produc proteine clasice pentru fibroblast – collagen, α -SMA. Fibrociții constituie cca 0.5% din celulele non-eritrocitare circulante în sânge;

e) tranziția epitelial-mezenchimală (EMT) reprezintă transformarea celulelor epiteliale intestinale în fibroblaste; este mediată de procese embrionare, tumorale, inflamatoare. EMT constă în modificarea fenotipului celular: celulele epiteliale (enterocitele) pierd markerii clasici epiteliali (E-caderina, catenina, citocheratina), se desprind din stratul epitelial, capătă formă fuziformă, exprează proteinele specifice pentru fibroblaste (proteina FSP-1, α -SMA, vimentina) și capacitatea de sinteză a colagenului și fibronectinei. Concomitent celulele neoformate exprează receptori pentru citochinele proinflamatoare (TNF-alfa) și pentru factorii de creștere (TGF-beta1). Celulele transformate sunt refractare la apoptoză. EMT este mediată de TGF-beta1, IGF-1 și -2, EGF, FGF, TNF-alfa. Acest proces are loc și în alte organe, de ex., în rinichii fibrozați, unde cca 30% de fibroblaste provin din epiteliocele tubilor renali prin EMT, în pulmoni, în ficat;

f) tranziția endotelial-mezenchimală (EndMT) reprezintă transformarea celulelor endoteliale a capilarelor intestinale în fibroblaste și constă în pierderea markerilor celulari endoteliali (VE-cadherin, vWF, CD31) și acapararea markerilor celulari mezenchimali (FSP-1, MMP-2, MMP-9, vimentina, α -SMA, collagen I).

g) tranziția pericit-mezenchimală: pericitele intestinale sunt situate la interfața endoteliu-interstițiu și exercită multiple funcții în inflamație, angiogeneză, diferențierea endoteliocitelor, degradarea matricei extracelulare. Pericitele posedă fenotip intermediar între vSMC (*vascular smooth muscle cells*) și fibroblaste și prezintă un rezervor celular de fibroblaste în procesul de reparație și fibrozare. Pericitele atașate la capilare se diferențiază în fibroblaste prin pierderea markerilor celulari specifici (3G5, HMW-MAA, PDGF-R β) și acapararea markerilor de fibroblast și funcțiile respective.

Or proliferarea fibroblastelor rezidente, recrutarea fibroblastelor medulare, transformarea celulelor stelate intestinale, a epitelocitelor, endoteliocitelor, și pericitelor conduce la acumularea unei populații numeroase de fibroblaste în zonele alterate/inflamate a intestinului.

4. Activarea fibroblastelor și transdiferențierea în miofibroblaste este evenimentul crucial în patogenia fibrozării și are loc sub acțiunea factorilor de creștere – factorul major este TGF-beta1.

Miofibroblastele neo-formate posedă proprietăți proeminente fibrogenetice:

- a) activitate proliferativă;
- b) contractilitate datorită expresiei alfa-SMA (*Alpha-smooth muscle actin*);
- c) motilitate și capacitatea de migrare în spațiul interstițial;
- d) sinteza abundentă de colagen 1, care și formează structura fibroasă cu îngroșarea peretelui, rigiditate, stricturi;
- e) secretă factori de creștere (TGF-beta1), care pe cale paracrină activează fibroblastele limitrofe cu expansia procesului fibrozant, iar pe cale autocrină (miofibroblastele posedă autoreceptori pentru TGF-beta) se autoactivează – procesul de fibrozare devine perpetuu, în cerc vicios.

5. Rezultatul activității exacerbate a miofibroblastelor este remodelarea peretelui intestinal : îngroșarea spațiului interstițial, rigiditatea peretelui cu stricturi, hipertrofia și hiperplazia stratului muscular cu spasmarea intestinului, perforații intestinale. Miofibroblastele sunt areactive la factorii apoptogeni, iar țesutul fibros format este refractar la acțiunea enzimelor degradante – procesul de fibrozare devine ireversibil și incurabil.

Evaluarea procesului fibrozant este anevoioasă : investigațiile cu rezonanță magnetică disting doar formele moderate de fibroză nu și cele incipiente; elastografia ultrasonografică permite evaluarea complianței și elasticității intestinului și indirect gradul de fibroză. Marcheri specifici pentru fibroza intestinală nu sunt elaborați.

Principiile terapeutice a bolii inflamatoare și fibrozei intestinale.

Pentru boala inflamatoare și fibroza intestinului actualmente nu există terapii antifibrotice eficiente. Cca 50% de pacienți au probleme clinice din cauza complicațiilor. Durata bolii până la manifestări clinice este lungă; nu există marcheri pentru monitorizarea evoluției clinice și eficienței tratamentului fibrozei intestinale.

Din strategiile curent utilizate sunt remediile antiinflamatoare, antialergice, imunosupresive. Strategiile ațintite spre mecanismele moleculare ale fibrogenzei sunt de abea la etapa de elaborare și testare de laborator ; unele remedii eficiente în modelele experimentale de fibroză s-au dovedit a fi ineficiente și toxice în clinică.

Din principiile terapeutice utilizate în clinică fac parte:

- eliminarea cauzei primare ;
- supresia inflamației și fibrogenzei – corticosteroizii
- imunosupresorii
- monitorizarea microflorei intestinale
- dieta
- terapia simptomatică: antibiotice, antidiareice, laxative, vitamine și minerale

Principiile terapeutice de perspectivă :

- inhibiția moleculelor profibrotice
- inhibiția căilor intracelulare de semnalare a procesului de fibrozare
- stimularea moleculelor anti-fibrotice
- reducerea grosimei țesutului fibros
- terapia biologică – anticorpi contra unor substanțe biologice active cu rol patogenic în inflamație și fibrogeneză
- terapia antifibrotică (inhibiția miofibroblastelor, proapoptogene pentru fibroblaste, stimularea degradării matricei).

Bibliografia

1. Bachem MG, Zhou Z, Zhou S, Siech M. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;21 Suppl 3:S92-6.
2. Batailler R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209–218.
3. Botnaru Victor. Elemente de imunologie. Chișinău, 2020.
4. Botnaru Victor. Pneumologie în Tabele și cazuri clinice. Chișinău, 2020.
5. Carol Matson Porth. 7th Edition. Pathophysiology.
6. Edward F. Goljan. Rapid review pathology. Fourth edition.
7. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol.* 2000;13:679–704.
8. Fiziopatologie medicală. Vol.I. Chișinău, 2002
9. Fiziopatologie medicală. Vol.II. Chișinău, 2005
10. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2008;371:143–152.
11. Groppa Liliana. Reumatologie și nefrologie. Chișinău, 2018.
12. Günter Klöppel 1, Sönke Detlefsen, Bernd Feyerabend. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch.* . 2004 Jul;445(1):1-8. doi: 10.1007/s00428-004-1021-5.
13. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Eleventh edition.
14. Lee-Ellen Copstead, Jaquelyne Banasik. Pathophysiology. Fifth edition.
15. N.G. Frangogiannis. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J. Clin. Invest.*, 127 (2017), pp. 1600-1612
16. P. Kong, P. Christia, N.G. Frangogiannis. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 71 (2014), pp. 549-574.
17. Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. *J Clin Med.* 2016 Apr 11;5(4):45.
18. Pucilowska, J. B. et al. Fibrogenesis. IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 279, G653–G659 (2000).
19. R.P. Mecham. Overview of extracellular matrix. *Curr. Protoc. Cell Biol.*, 57 (2001). (10.11.11 -10.11.16)
20. Richard J. Johnson, Fohn Feehally, Jurgen Floege. Comprehensive clinical nephrology. Fifth Edition.
21. Robbins and Cotran. Pathologic bases of diseases. Eight edition

