

lor de H^+ în sânge are loc și din contul ieșirii lor din oase în schimbul ionilor de Ca^{2+} , care se depozitează în oase.

Alcalozele se exprimă prin dereglări funcționale ale organelor și sistemelor, prin hipocapnie și tulburări ale metabolismului hidrosalin. În alcaloză se micșorează excitabilitatea centrului respirator, scade volumul sistolic, debitul cardiac și presiunea arterială sistemică, poate surveni chiar colapsul. Din cauza pierderii ionilor de Na prin rinichi scade presiunea osmotică a lichidului extracelular, are loc deshidratarea. În cazul pierderii cationilor de K se dereglează funcția cordului; în hipokaliemie pronunțată pot apărea extrasistole atriale și ventriculare ca rezultat al instalării focarelor ectopice de activitate electrică.

Alcalozele conduc la depozitarea ionilor de Ca în oase în schimbul eliberării ionilor de H, ceea ce micșorează conținutul ionilor de Ca în sânge cu creșterea consecutivă a excitabilității neuro-musculare, la convulsii (tetanie).

23. Dizoxiile generale

23.1. Hipoxia generală

23.2. Hiperoxia generală

Pentru funcționarea adecvată a organelor și sistemelor organismul uman necesită oxigen, care este extras din aerul atmosferic și transportat spre celule. La nivelul celular rolul esențial al oxigenului este determinat de participarea acestuia în reacțiile de oxido-reducere în lanțul respirator, în urma cărora energia este extrasă din principiile nutritive și stocată sub forma de macroergi fosfați: adenzinotriofosfat (ATP), guanozinotriofosfat (GTP), creatinofosfat. Ulterior, energia macroergilor fosfați este folosită în multiple procese din organism: generarea și propagarea impulsurilor nervoase, regenerarea și creșterea celulară, contracția musculară, termogeneza, reacțiile biochimice anabolice, transportul activ al substanțelor prin membranele celulare ș.a.

Aerul atmosferic constituie un amestec gazos din cca 21% oxigen, 78% azot și 0,03% dioxid de carbon, iar restul – vapori de apă și alte gaze (argon, heliu). Presiunea totală a acestui amestec la nivelul mării (altitudinea 0) este de 760 mm Hg. Fiecare gaz exercită presiune în proporție directă cu concentrația sa din amestec: astfel presiunea parțială în atmosferă a azotului constituie cca 600 mm Hg, iar cea a oxigenului – cca 160 mm Hg .

Cantitatea de oxigen transportată de sânge spre țesuturi depinde de: a) capacitatea oxigenică a sângelui; b) afinitatea hemoglobinei față de oxigen; c) viteza lineară a circulației sângelui; d) debitul sanguin – viteza volumetrică, perfuzia țesuturilor.

Capacitatea oxigenică a sângelui reprezintă cantitatea maximă de oxigen care poate fi legată de 100 ml sânge. Cvazitotalitatea oxigenului din sânge este transportată de către hemoglobină. Fiecare gram de hemoglobină poate asocia maxim 1,34 ml de oxigen, iar 100 ml de sânge cu concentrația hemoglobinei egală cu 140–160 g/l – până la 19–21 ml de oxigen. În afară de aceasta, o cantitate de oxigen în sânge se află și în stare dizolvată fizic, această parte constituind doar 0,3 ml O₂ la 100 ml sânge. Calculată în baza acestor indici capacitatea oxigenică a sângelui este egală cu 19,3–21,3 mlO₂/100 ml sânge. Prin urmare, volumul total de sânge circulant are o capacitate totală oxigenică egală cu cca 1000 ml de oxigen. Capacitatea oxigenică a sângelui depinde de gradul de saturație cu oxigen a hemoglobinei și de solubilitatea oxigenului în sânge, iar ambii indici depind de presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar.

La nivelul capilarelor pulmonare, unde presiunea parțială a O₂ este ridicată, oxigenul se combină cu hemoglobina, iar la nivelul capilarelor tisulare, unde presiunea oxigenului este joasă, oxigenul este eliberat de către Hb. Această reacție se află la baza transportului celei mai importante cantități de oxigen de la plămâni la țesuturi.

Reprezentarea grafică a saturației procentuale a hemoglobinei în funcție de presiunea parțială a oxigenului (curba de disociere a oxihemoglobinei) demonstrează că în sângele arterial, unde pO₂ este de 95 mm Hg, 97% de hemoglobină este asociată cu oxigenul în formă de oxihemoglobină, iar în sângele venos, unde pO₂ este de 40 mm Hg, saturația cu oxigen a hemoglobinei este de numai 78%.

Afinitatea hemoglobinei față de oxigen este în funcție de pH, pCO₂, concentrația de ATP și 2,3 difosfoglicerat în eritrocite, temperatură. Astfel, afinitatea hemoglobinei față de oxigen scade și respectiv viteza de disociere a oxihemoglobinei crește în cadrul acidozei, creșterii temperaturii corporale (febră, hipertermie), creșterii conținutului de dioxid de carbon. În acest caz curba de disociere a oxihemoglobinei *deviază spre dreapta*, ceea ce înseamnă că oxihemoglobina disociază la concentrații mai mari de oxigen în sânge.

În cazul creșterii afinității hemoglobinei față de oxigen și respectiv micșorării vitezei de disociere a oxihemoglobinei, curba *deviază spre stânga*, ceea ce înseamnă că oxigenarea hemoglobinei are loc și la presiuni parțiale joase în alveole, iar procesul de disociere a oxihemoglobinei la nivelul capilarelor tisulare are loc cu viteză mai lentă. Atare situație se creează în cadrul hipotermiei, hipocapniei, intoxicației cu monoxid de carbon, conținutului sporit de hemoglobină fetală (HbF) în eritrocite la nou-născuții prematuri.

Transportul dioxidului de carbon. Presiunea parțială a CO₂ în sângele arterial constituie 40 mm Hg, iar în sângele venos 47 mm Hg. Cantitatea de CO₂ transportată de către sângele arterial constituie 50 ml/100 ml sânge, iar sângele venos transportă un volum de 55 ml CO₂/100 ml sânge. Din acest volum transportat de sângele venos, aproximativ 10% de dioxid de carbon este dizolvat în plasmă, 10% este transportat în

formă de carbhemoglobină, restul 80% se transportă în componența moleculelor de bicarbonat de sodiu și potasiu. Presiunea parțială a dioxidului de carbon în sânge este funcție directă a ventilației pulmonare. Devierile presiunii parțiale a dioxidului de carbon în sânge influențează microcirculația cerebrală. Astfel, în cadrul hipercapniei vasele cerebrale se dilată, respectiv crește afluxul sanguin și tensiunea intracraniană, ceea ce se manifestă prin cefalee și vertij. În hipocapnie, afluxul sanguin în vasele cerebrale se micșorează, manifestându-se clinic prin somnolență.

23.1. Hipoxia generală

Hipoxia este un proces patologic tipic integral, caracterizat prin micșorarea conținutului de oxigen în celule, ca rezultat al dezechilibrului dintre procesele de aprovizionare și utilizare a acestuia. Conținutul de O₂ în celule este rezultanta raportului a doi factori: a) aportul de O₂ spre celule într-o unitate de timp; b) consumul de oxigen, care depinde de intensitatea metabolismului aerob celular. Din aceasta urmează că hipoxia se poate instala atât în urma tulburării procesului de aprovizionare a celulelor cu O₂ (hipoxie absolută), cât și în urma creșterii vitezei de utilizare a oxigenului de către celule (hipoxia relativă).

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

Clasificarea hipoxiei. După etiologie și mecanismele de dezvoltare:

1. *Hipoxia exogenă (hipoxia hipoxică, atmosferică)* – provocată de micșorarea conținutului de oxigen în aerul atmosferic și în funcție de presiunea atmosferică se divide în:
 - a) normobarică;
 - b) hipobarică.
2. *Hipoxia respiratorie* – rezultatul afecțiunilor aparatului respirator și al transportului convecțional și difuzional al oxigenului:
 - a) hipoventilatorie (tip restrictiv, obstructiv);
 - b) hipodifuzională;
 - c) prin dereglarea corelației difuzie-perfuzie.
3. *Hipoxia circulatorie* – rezultatul insuficienței aportului convecțional al oxigenului pe cale hemocirculatorie:
 - a) cardiogenă;
 - b) hipovolemică;
 - c) hipermetabolică.
4. *Hipoxia hemică* – rezultatul afecțiunilor sistemului sanguin:
 - a) anemică;
 - b) hemoglobinotoxică.
5. *Hipoxia periferică* – rezultatul dereglării transportului difuzional al oxigenului în țesuturi:
 - a) interstițială;
 - b) intracelulară.
6. *Hipoxia histotoxică* – rezultatul dereglării proceselor de utilizare intracelulară a oxigenului.
7. *Hipoxia mixtă.*

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

Hipoxia exogenă se dezvoltă în urma micșorării conținutului de oxigen în aerul inspirat. Se deosebesc două tipuri de hipoxie exogenă:

a) hipoxia normobarică – apare la scăderea conținutului de O_2 în aerul inspirat pe fundalul presiunii atmosferice normale. Astfel de stare se poate observa în cazul, când omul se află timp îndelungat în încăperi insuficient ventilate, mine de cărbune, fântâni. Micșorarea conținutului de oxigen în aerul inspirat conduce la micșorarea gradului de saturație a hemoglobinei cu O_2 și ca consecință se dezvoltă hipoxemia și consecutiv hipoxia;

b) hipoxia hipobarică – se dezvoltă în cadrul micșorării presiunii atmosferice totale. Această stare în cele mai dese cazuri se întâlnește la altitudini (în munți). Factorul patogenetic de bază în dezvoltarea acestui tip de hipoxie este hipoxemia alături de hipocapnie și alcaloză respiratorie ca rezultat al hiperventilației și eliminării excedentare a dioxidului de carbon. În condiții normobarice micșorarea presiunii parțiale a CO_2 în sânge cu 4–5 mm Hg conduce la reducerea ventilației pulmonare, însă în cadrul hipobariei, concomitent cu acțiunea stimulatorie asupra centrului respirator al hipoxemiei, crește și sensibilitatea centrului respirator față de CO_2 , din care cauză hiperventilația pulmonară se menține chiar și la valori mici ale concentrației CO_2 în sânge. Hipocapnia și respectiv creșterea pH sanguin (alcaloza respiratorie) măresc afinitatea hemoglobinei față de oxigen, ceea ce pe de o parte contribuie la saturația hemoglobinei cu oxigen în capilarele pulmonare, iar pe de altă parte devierea curbei de disociere a hemoglobinei spre stânga reduce viteza de cedare a oxigenului de către oxihemoglobină la nivelul țesuturilor circulației mari.

Hipoxia respiratorie se dezvoltă ca rezultat al tulburării respirației externe (proceselor de ventilație pulmonară, difuzie alveolo-capilară) și a modificării corelației difuzie-perfuzie). Hipoventilația pulmonară apare în cazul afecțiunii centrului respirator din bulbul rahidian și în tulburările ventilației de tip restrictiv sau obstructiv.

Tulburările ventilatorii de tip restrictiv sunt consecință a micșorării elasticității pleuropulmonare (emfizem pulmonar, fibroze pleuropulmonare, silicoza, tuberculoza pulmonară și pneumectomii), pleurezii, pneumotorax, în afecțiunile congenitale sau dobândite ale cutiei toracice (chifoscolioze, toracoplastii, fracturi costale) și în afecțiunile neuromusculare (poliomielită, miastenie, hipokaliemie). Afecțiunile neuromusculare sunt determinate de procesele degenerative la nivelul motoneuronilor spinali în poliomielită, botulism și tetanos. Drept consecință a acestor infecții scade extensibilitatea (compleanța) cutiei toracice în timpul inspirației. Micșorarea extensibilității cutiei toracice se poate întâlni și la oamenii obezi, la care hipoventilația conduce la hipoxemie.

Tulburările ventilatorii de tip obstructiv se instalează în urma creșterii rezistenței căilor aeroconductoare pentru torentul de aer. Acest tip de tulburări ventilatorii se instalează în cadrul astmului bronșic, bronșitelor cronice, comprimării căilor respiratorii de nodulii limfatici măriți în volum sau de o tumoare. Una din cauzele cele mai frecvente ale obstrucției este astmul bronșic, care se caracterizează prin crize de dispnee expiratorie paroxistice. Obstrucția bronșiolară și obstacolul în calea circulației aerului în astmul bronșic se realizează prin trei mecanisme de bază: spasm bronșiolar, edem al mucoasei și hipersecreție de mucus.

Tulburările ventilatorii de tip central se pot dezvolta ca rezultat al influențelor toxice asupra centrului respirator în cadrul

comei diabetice sau hepatice. Centrul respirator poate fi afectat și în cadrul encefalitelor, tumorilor cerebrale, ischemiilor și hemoragiilor cerebrale.

Tulburările de difuziune de asemenea prezintă o cauză frecventă a hipoxiei respiratorii. Difuziunea reprezintă schimbul de gaze prin membrana alveolo-capilară, oxigenul fiind vehiculat din alveole în sânge, unde este preluat de hemoglobină și transportat la țesuturi, în timp ce CO_2 urmează aceeași cale în sens opus – din sânge în alveole. Viteza și volumul difuziei sunt direct proporționale cu coeficientul de difuzie specific pentru fiecare gaz, gradientul de concentrație a gazelor pe ambele părți ale membranei difuzionale și de suprafața totală de difuzie și invers proporțională cu lungimea pistei difuzionale (grosimea septului alveolo-capilar). Cauze ale tulburării difuziunii pot servi procesele însoțite de îngroșarea peretelui alveolar (fibrozele pulmonare, pneumoniile interstițiale, bolile de colagen, sarcoidoza) și procesele cu reducerea suprafeței difuzionale (pneumectomiile, procese alveolare distructive).

Dereglările corelației difuzie-perfuzie în ambele sensuri conduc la hipoxie. În normă raportul dintre minut-volumul ventilației alveolare și volumul de sânge care trece prin capilarele pulmonare (debitul cardiac) într-o unitate de timp se înscrie în limitele 0,8–1,2. Micșorarea acestui coeficient se determină în hipoventilația pulmonară, iar creșterea coeficientului are loc în cadrul micșorării circulației pulmonare sau în șuntul arterio-venos (șuntul dreapta-stânga), când are loc trecerea unui volum mare de sânge neoxigenat din inima dreaptă direct în circulația mare (defecte cardiace congenitale cu șunt dreapta-stânga, anevrisme arterio-venoase intrapulmonare).

În cadrul hipoxiei respiratorii conținutul de oxigen se micșorează atât în sângele arterial, cât și în cel venos (mărirea diferenței arterio-venoase a oxigenului ca indice al extragerii oxii-

genului din sângele arterial), iar hipoxemia este însoțită de hipercapnie.

Hipoxia circulatorie este rezultatul tulburării hemocirculației din cauza dereglărilor funcțiilor aparatului circulator și hipovolemiei. Acest tip de hipoxie se caracterizează prin micșorarea conținutului de oxigen în sângele venos alături de conținutul normal de oxigen în sângele arterial.

Hipoxia circulatorie cardiogenă se dezvoltă drept consecință a diminuării funcției de pompă a cordului consecutiv alterării cardiomiocitelor, aritmiilor, tamponadelor cardiace și a creșterii rezistenței vasculare periferice.

Hipoxia circulatorie hipovolemică se instalează ca rezultat al micșorării volumului de sânge circulant în hemoragii sau plasmoragii masive.

Hipoxia circulatorie hipermetabolică (relativă) apare ca rezultat al dezechilibrului dintre necesitățile crescute ale organelor și țesuturilor în O_2 și aprovizionarea relativ insuficientă cu O_2 în cadrul efortului fizic, tireotxicozei și hipertermiei. Debitul cardiac în acest tip de hipoxie poate fi mărit, însă nu în aceeași proporție ca și necesitățile crescute în oxigen ale organismului. În plus, la efort fizic se mărește viteza lineară a sângelui și respectiv scade timpul contactului sângelui cu aerul alveolar, ceea ce micșorează gradul de saturație a hemoglobinei cu oxigen în capilarele pulmonare.

Hipoxia hemică se caracterizează prin micșorarea capacității oxigenice a sângelui și consecutiv a conținutului de O_2 în sângele arterial. Acest tip de hipoxie se instalează ca urmare a modificărilor cantitative și calitative ale hemoglobinei.

Hipoxia hemică anemică se dezvoltă ca rezultat al micșorării conținutului de eritrocite și hemoglobină în sânge drept consecință a inhibiției eritropoiezei, pierderilor de sânge și intensificării proceselor de hemoliză.

Hipoxia hemică hemoglobinotoxică apare în urma formării compușilor patologici ai hemoglobinei: carboxihemoglobina și methemoglobina. *Carboxihemoglobina* reprezintă compusul hemoglobinei cu monoxidul de carbon (CO). Din cauza afinității mari a hemoglobinei pentru monoxidul de carbon acest complex nu disociază și hemoglobina nu poate asocia și transporta oxigenul. *Methemoglobina* se formează din hemoglobina cu fier bivalent în urma oxidării fierului până la fier trivalent la acțiunea benzenului, amidopirinei, sulfamidelor și fenacetinei. Methemoglobina, spre deosebire de hemoglobina normală, nu asociază oxigenul, ceea ce conduce la hipoxemie și consecutiv la hipoxie. În unele cazuri, hipoxia hemică se poate instala și ca rezultat al creșterii afinității hemoglobinei față de oxigen. Astfel de stări pot surveni după transfuzii de sânge conservat, în policitemii, hipotireoză, afecțiuni hepatice, pancreonecroză și se caracterizează prin concentrația suficientă a oxihemoglobinei în sânge și prin incapacitatea acesteia de a disocia și ceda oxigenul țesuturilor.

Hipoxia periferică se caracterizează prin dereglarea procesului de transport al oxigenului din capilarele circuitului mare în interstițiu și mai departe în celule. Ea se caracterizează prin conținut normal de oxigen în sângele arterial și prin creșterea conținutului de O_2 în sângele venos (micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen).

Hipoxia interstițială apare ca rezultat al tulburării transportului oxigenului din capilar prin interstițiu spre celulă. În cele mai dese cazuri hipoxia interstițială este determinată de procese patologice locale, în urma cărora se micșorează permeabilitatea membranelor capilare și citoplasmice pentru oxigen, în edeme, hemoragii în organe, limfostază.

Hipoxia intracelulară se dezvoltă ca urmare a tulburării transportului de O_2 prin citoplasmă spre organitele celulare, de exemplu, în sectorul dintre membrana citoplasmatică și mem-

brana mitocondrială, ca rezultat al edemului celular ori ca rezultat al măririi celulelor în volum.

Hipoxia histotoxică se caracterizează prin incapacitatea celulelor de a utiliza oxigenul ca rezultat al dereglării procesului de transport de electroni la nivelul enzimelor lanțului respirator. Cauzele acestui tip de hipoxie sunt:

a) inactivarea citocromoxidazei sub acțiunea cianurilor, a dehidrazelor celulare sub acțiunea eterului, uretanului, alcoolului, barbituricelor;

b) tulburarea sintezei enzimelor lanțului respirator în carența vitaminelor B₁, B₂, PP;

c) decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare în intoxicații cu nitrați, cu toxine microbiene, la hipersecreția de hormoni tiroidieni ș.a.;

d) alterarea mitocondriilor la acțiunea radiației ionizante, a produșilor peroxidării lipidelor, metaboliților toxici în uremie, cașexie, infecții grave.

Hipoxia histotoxică se dezvoltă și în cadrul intoxicațiilor cu endotoxine microbiene.

În hipoxia tisulară determinată de decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare oxigenul este utilizat intens, însă o mare cantitate de energie produsă este eliminată sub formă de căldură, iar cantitatea mică de energie acumulată în formă de compuși macroergici nu asigură necesitățile celulei.

Hipoxia histotoxică se caracterizează atât prin oxigenarea normală a sângelui arterial, cât și prin arterializarea sângelui venos (micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen) din cauza neutilizării oxigenului de către țesuturi. Cianoza în acest tip de hipoxie nu apare.

În cele mai frecvente cazuri hipoxia prezintă o combinație a două sau mai multe tipuri – *hipoxia mixtă* – cu predominarea unui anumit tip.

Hipoxia poate fi acută, atunci când se dezvoltă timp de câteva minute, și cronică, care se menține timp de câteva săptămâni, luni, ani. *Hipoxia acută* apare în cadrul asfîxiei, în hemoragii masive, intoxicații cu monoxid de carbon și cianuri, în stările de șoc, colaps, în accese de astm cardiac. *Hipoxia cronică* se dezvoltă treptat în cadrul bolilor cronice ale aparatului respirator, sistemului cardiovascular, în anemii ș.a.

După localizare hipoxia poate fi locală și generalizată.

Hipoxia locală se dezvoltă ca rezultat al tulburărilor circulației locale (ischemie, hiperemie venoasă, stază).

Hipoxia generală prezintă un proces patologic integral cu afecțiunea concomitentă a tuturor organelor, iar gradul de afecțiune depinde de rezistența acestora față de insuficiența de O₂. De exemplu, țesutul osos își menține viabilitatea în condițiile întreruperii complete a aportului de O₂ timp de câteva ore; mușchii scheletici – aproximativ două ore, cordul – doar 20–40 minute. Cea mai mică rezistență la hipoxie o posedă creierul. În scoarța cerebrală după 2–3 min de anoxie apar primele semne de alterare, iar peste 6–8 min apar leziuni celulare ireversibile.

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

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

Din reacțiile cardiovasculare face parte mărirea debitului cardiac pe seama tahicardiei și creșterii volumului sistolic, sporirea returului venos spre inimă, creșterea presiunii arteriale și a vitezei circulației sângelui, micșorarea timpului de circulație a sângelui în ambele circulații. Aceste reacții contribuie la ameliorarea

orarea arterializării sângelui în circulația pulmonară și aprovizionării cu sânge a organelor circulației mari. În cadrul hipoxiei pronunțate are loc centralizarea circulației sanguine și redistribuirea sângelui în favoarea organelor de importanță vitală prin dilatarea vaselor creierului, cordului și a circulației pulmonare cu mărirea debitului sanguin în aceste organe. Concomitent vasele pielii, țesutului adipos, mușchilor scheletici și ale organelor splanhnice se constrâng, reducând debitul sanguin în aceste organe. O altă semnificație a acestor reacții vasculare este mobilizarea sângelui depozitat în splină și ficat, vasele mezenteriale, ceea ce conduce la creșterea volumului sângelui circulant. Acțiune vasodilatatoare posedă micșorarea concentrației de oxigen, mărirea concentrației metaboliților – produșilor degradării ATP-ului (ADP, AMP, fosfatul anorganic), CO₂, ionii de hidrogen, acidul lactic. În condiții de acidoză scade sensibilitatea alfa-adrenoreceptorilor la influențele catecolaminelor, ceea ce de asemenea contribuie la dilatarea vaselor.

Reacții compensatorii respiratorii urgente sunt hiperventilația pulmonară (respirația accelerată și profundă) cu includerea în actul respirator a alveolelor anterior nefuncționale. De asemenea se ameliorează și circulația pulmonară. Astfel o dată cu creșterea ventilației alveolare crește și perfuzia plămânilor, ceea ce menține constant raportul ventilație/perfuzie, condiție importantă pentru arterializarea optimă a sângelui venos parvenit în plămâni. De rând cu aceasta hipocapnia în sângele circulației pulmonare provocată de hiperventilație sporește afinitatea hemoglobinei față de oxigen, ceea ce reduce timpul necesar pentru arterializarea sângelui – moment important în condițiile sporirii vitezei lineare de circulație și micșorării timpului pasajului eritrocitelor prin capilarele pulmonare.

După 2 zile de hipoxie acută în eritrocite crește cantitatea de 2–3 glicerofosfat și ATP, ceea ce contribuie la disocierea mai

ușoară a oxihemoglobinei și cedarea oxigenului țesuturilor circulației mari.

În condițiile "foamei" de oxigen în țesuturi se activează glicoliza, pe contul căreia pot fi satisfăcute un anumit timp necesitățile energetice ale celulelor. Concomitent, însă, în celule se acumulează acid lactic, acidoza contribuind la creșterea vitezei de disociere a oxihemoglobinei și la cedarea completă a oxigenului în țesuturi.

Mecanismele declanșării reacțiilor compensatorii urgente în hipoxie sunt diverse. Reacțiile sistemului respirator și cardiovascular sunt determinate de mecanisme reflexe prin excitarea centrului respirator și a hemoreceptorilor arcului aortei și zonei carotidiene de către presiunea parțială crescută a CO_2 în sânge, excesul de ioni de hidrogen și de presiunea parțială scăzută a oxigenului. Tahicardia este determinată atât de acțiunea directă a hipoxiei asupra sistemului conductor al inimii, cât și de creșterea volumului sângelui circulant, amplificarea forței de aspirație a cutiei toracice, sporirea returului venos spre inimă. Aceste fenomene conduc la supraumplerea atriilor cu sânge și la declanșarea reflexului de pe receptorii acestor compartimente.

Mecanismele compensatorii de lungă durată se includ în hipoxia cronică (boli ale sistemului cardiovascular, respirator, tumori, reședința în localitățile montane). În aceste condiții se intensifică secreția eritropoietinei de către celulele aparatului juxtaglomerular al rinichilor, ceea ce stimulează eritropoieza cu creșterea concentrației de eritrocite și cantității de hemoglobină în sânge și în final mărește capacitatea oxigenică a sângelui. Suprafață difuzională a plămânilor crește, se hipertrofiază musculatura respiratorie și cardiomiocitele. În celule crește numărul de mitocondrii și activitatea enzimelor lanțului respirator. În condițiile hipoxiei cronice în organele de importanță vitală (de ex.,

creierul) crește atât capacitatea arterelor și capilarelor cerebrale, cât și vascularizarea țesuturilor în urma angiogenezei.

În hipoxia cronică apar modificări structural-funcționale ale țesuturilor de ordin compensator și reparativ. S-a stabilit că deficitul de macroergi fosfați condiționat de hipoxie contribuie la intensificarea sintezei acizilor nucleici și a proteinelor. Se intensifică procesele plastice ce stau la baza hipertrofiei cardiomiocitelor și mușchilor respiratori. Totodată funcționarea sistemului respirator și cardiovascular devine mai economă o dată cu creșterea activității sistemului energogenetic al celulei (creșterea numărului de mitocondrii, activarea enzimelor lanțului respirator).

În cadrul hipoxiei cronice scade producerea hormonilor tirotrop și tiroidieni, ceea ce conduce la scăderea intensității metabolismului bazal cu micșorarea necesităților celulelor în oxigen. S-a stabilit că hipoxia induce activarea enzimelor sistemului antioxidant (a superoxid-dismutazei, a catalazei ș.a.) pentru neutralizarea produșilor peroxidării lipidelor, care pot altera celula.

În diferite tipuri de hipoxie complexele de mecanisme compensatorii diferă – de exemplu, hipoxia hipoxică induce creșterea minut-volumului cordului, iar în hipoxia circulatorie, cauzată de scăderea capacității contractile a cordului, realizarea acestui mecanism compensator devine imposibilă. La fel în hipoxia respiratorie este diminuată capacitatea reacțiilor compensatorii ale aparatului respirator, în hipoxia provocată de unele anemii (de ex., anemiile aregenerative) lipsește reacția la eritropoietine, iar în hipoxia circulatorie devin incompetente reacțiile vasculare.

Hipoxia este un puternic factor stresant, care stimulează sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale cu hipersecreția glucocorticoizilor, care activează enzimele lanțului respirator și stabilizează membranele lizozomale, împiedicând eliminarea hidrolazelor lizozomale și autoliza celulei.

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

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

Stres-sindromul declanșat în hipoxia acută, pe lângă efectele pozitive determinate de hipersecreția de glucocorticoizi, induce și efecte nedorite cum ar fi catabolismul proteinelor, bilanțul azotat negativ, mobilizarea rezervelor lipidice ale organismului.

Acțiune alterantă asupra celulelor au și produșii peroxidării lipidelor, proces activizat în hipoxie. Acidoza și produșii peroxidării lipidelor labilizează membranele lizozomale și contribuie la eliminarea hidrolazelor, care autolizează celula.

Ca rezultat al tulburărilor metabolice, la nivel celular apar și tulburări funcționale, fapt ce se va manifesta prin simptome clinice respective în conformitate cu specificul organului.

Celulele creierului sunt foarte sensibile la hipoxie, 20% din cantitatea oxigenului necesar organismului sunt consumate de creier. În hipoxie crește permeabilitatea capilarelor cerebrale, ceea ce are drept consecință dezvoltarea edemului cerebral. Întreruperea aprovizionării creierului cu O₂ timp de 2–3 min conduce la leziuni neuronale și la apariția focarelor de necroză la nivelul scoarței cerebrale și al cerebelului. În hipoxia cronică în creier apar distrofii celulare la nivel cortical și subcortical, edem cerebral.

Miocardul se caracterizează printr-o rată scăzută de energogeneză pe contul proceselor glicolizei anaerobe, care poate aproviziona necesitățile energetice timp de numai câteva minute. Rezervele de glicogen din miocard se epuizează rapid. Deja peste 3–4 minute după întreruperea aprovizionării cardiomiocitelor cu oxigen inima pierde capacitatea contractilă aptă să întrețină circulația sanguină cerebrală. Glicoliza induce acumularea de acid lactic, dezvoltându-se acidoza metabolică, care conduce la scăderea activității enzimelor lanțului respirator și a monoaminoxidazei. În miocard pe parcursul hipoxiei sunt desemnate distrofii lipidice.

În *rinichi* în cadrul hipoxiei se constată necrobioza și necroza epiteliocitelor tubilor renali, ceea ce antrenează insuficiență renală. În *ficat* de asemenea s-a constatat necroza hepatocitelor cu sclerozarea ulterioară a organului. Aceleași procese patologice celulare se depistează și în alte organe parenchimotoase.

Manifestările clinice ale hipoxiei. Simptomatologia hipoxiei acute e determinată de dereglările funcțiilor organelor vitale. Dereglarea activității sistemului nervos central se exprimă prin cefalee, euforie, comportamentul devine neadecvat situației ș.a. Aceste simptome sunt determinate de tulburarea proceselor de inhibiție în scoarța cerebrală. Paralel diminuează controlul inhibitor al scoarței cerebrale asupra structurilor subcorticale. Apare greața, vomă, tulburări de coordonare a mișcărilor, convulsii. Respirația devine periodică, scade activitatea cardiacă și tonusul vascular.

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

23.2. Hiperoxia generală

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

În condiții obișnuite la nivelul mării presiunea parțială a oxigenului în atmosferă este de cca 160 mm Hg, însă în aerul alveolar, în sângele arterial și în lichidul interstițial din regiunea proximală a capilarelor ea este de doar 100 mm Hg. Consecutiv extragerii și consumului oxigenului de către celule presiunea oxigenului în sângele venos scade până la 40 mm Hg. S-a constatat că presiunea de 100 mm Hg este optimă pentru structurile biologice, iar creșterea oxigenării mediului este potențial nocivă prin formarea de specii reactive de oxigen și peroxidarea substanțelor organismului cu inducerea leziunilor celulare. Importanța hiperoxiei pentru medicină constă în faptul că aceasta poate fi atât de origine tehnogenă (hiperbaria de adâncime), cât și iatrogenă prin aplicarea hiperoxiei în scopuri terapeutice. Aceasta necesită cunoașterea patogeniei acțiunii nocive a hiperoxiei asupra organismului uman, a mecanismelor intrinseci de protecție și elaborarea principiilor de corecție a efectelor adverse ale oxigenului.

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

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

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

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

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

Patogenia hiperoxiei este diferită în funcție de mecanismul de acțiune a factorilor etiologici.

La creșterea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat survine *hiperoxia exogenă* caracterizată prin saturația completă a hemoglobinei cu oxigen la nivelul capilarelor pulmonare (concentrația de oxihemoglobină devine egală cu 100% în loc de cca 96% normal) și în plus în sânge se dizolvă o cantitate suplimentară de oxigen proporțională cu gradul de creștere a presiunii oxigenului în alveole. Astfel, sângele arterial în condiții normobarice conține doar 0,3 ml de oxigen în 100 ml, în timp ce în condiții hiperbarice aceasta poate să ajungă la 2–6 ml O₂/100 ml.

Hiperoxia endogenă este o creștere a presiunii parțiale a oxigenului la nivelul celulei în condițiile conținutului normal de O₂ în aerul inspirat. Hiperoxia endogenă prin *hiperventilație* apare în condițiile intensificării ventilației alveolare (este posibilă și în condițiile ventilației artificiale a plămânilor cu amestec de gaze cu conținut sporit de oxigen), ce conduce la creșterea pO₂ în aerul alveolar (care poate să se apropie de 160 mm Hg),

iar în sângele arterial are loc saturația hemoglobinei cu oxigen și dizolvarea suplimentară a oxigenului în plasma sanguină.

Hiperoxia *hiperdinamică* apare în cadrul intensificării hemodinamicii sistemice (creșterea debitului cardiac și a debitului sanguin în organe, aportul excesiv de oxigen, care depășește necesitățile reale). Se caracterizează prin saturația obișnuită a hemoglobinei sângelui arterial (cca 96%), prin cantitatea obișnuită de oxigen dizolvat în plasmă, însă din cauza sporirii vitezei lineare și volumetrice a sângelui crește concentrația de oxihemoglobină în sângele venos (arterializarea sângelui venos, micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen).

Hiperoxia *reactivă* se dezvoltă la intensificarea circulației sanguine regionale (hiperemia arterială) și este similară cu hiperoxia hiperdinamică, însă poartă un caracter local.

Hiperoxia *dismetabolică* este rezultatul tulburării utilizării oxigenului la un aport de oxigen adecvat. Se întâlnește la dereglarea activității sau sintezei enzimelor lanțului respirator în mitocondrii (hiperoxie histotoxică), în insuficiența substratului de oxidare în celule (hiperoxie de substrat).

Manifestările. Hiperoxia se manifestă prin reacții compensatorii, protective și procese patologice declanșate la diferite niveluri ale organismului.

Reacțiile *compensatorii* în hiperoxie constau în păstrarea presiunii normale de oxigen în celule în condițiile hiperoxiei la diferite niveluri de transport al oxigenului. De exemplu, hiperoxia conduce la spasmul vaselor cerebrale. Reacțiile protective contra hiperoxiei constau în mecanisme de anihilare a formelor reactive de oxigen generate în hiperoxie. Din mecanismele protective fac parte diferite enzime și substanțele antioxidante endogene și exogene – superoxidismutaza, catalaza, peroxidazele, glutatioreductaza, ceruloplasmina, alfa-tocoferolul, seleniții.

Hiperoxia este *compensată* atunci când creșterea presiunii parțiale a oxigenului la diferite niveluri de transport al acestuia nu conduce la creșterea conținutului de O₂ în celule (există hiperoxemia, însă nu se dezvoltă hiperoxia celulară). Hiperoxia *subcompensată* reprezintă starea, când survine hiperoxia celulară, însă intensificarea activității sistemului antioxidant permite neutralizarea formelor reactive ale oxigenului, preîntâmpinând leziunile celulare. Hiperoxia *decompensată* survine la epuizarea sistemului antioxidant, radicalii liberi ai oxigenului nu sunt neutralizați și are loc acumularea produșilor peroxidării lipidelor, proteinelor, nucleoproteidelor cu leziuni celulare.

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

Acțiunea oxigenului sub presiune se răsfrânge asupra tuturor organelor, țesuturilor, celulelor și structurilor subcelulare. În funcție de intensitatea reacțiilor oxigendependente hiperoxia poate avea consecințe atât favorabile, cât și toxice, determinate de potențialul oxidativ crescut al oxigenului hiperbaric.

Acțiunea patogenă a hiperoxiei constă în formarea excesivă de specii reactive de oxigen, peroxidarea substanțelor endogene,

modificări de structură și dereglări funcționale ale celulelor, organelor, sistemelor organismului.

În condițiile hiperoxiei are loc formarea intensivă de radicali liberi ai oxigenului – anionradicalul superoxid (O_2^-), oxigenul singlet (1O_2), radicalul hidroxil (OH^\cdot), care alterează fosfolipidele membranare cu formarea de hidroperoxizi lipidici și inițierea reacțiilor în lanț. Efectele nocive constau în distrucția membranelor citoplasmice și a structurilor intracelulare, modificarea structurii conformaționale a proteinelor, alterarea structurii ADN-ului, ARN-ului. În final are loc leziunea membranei citoplasmice cu dereglări ale homeostaziei celulare osmolare, electrolitice, de electrogeneză, intumescența și citoliza.

Leziunea membranelor mitocondriale, ale rețelei sarcoplasmice și ale lizozomilor conduce respectiv la dereglarea proceselor fosforilării oxidative și energogenezei, la degradarea ribozomilor cu dereglarea sintezei proteinelor, la eliberarea enzimelor lizozomale cu autoliza și inducerea modificărilor ireversibile în celule până la necroza celulară.

De rând cu aceasta, sub influența oxigenului hiperbar are loc blocarea enzimelor lanțului respirator (citocromoxidaza, dehidrazele), inhibiția activității oxidoreductazelor, iar în consecință celulele pierd capacitatea de a utiliza oxigenul – se instalează o hipoxie tisulară, ceea ce conduce la tulburarea proceselor energogenetice, care și mai mult dereglează funcția și structura membranelor celulare și a organitelor intracelulare.

Procesele patologice celulare hiperoxice (leziuni celulare, necroza) conduc la procese patologice în țesuturi, organe și sisteme cu consecințe pentru întreg organismul (inflamația, reacția fazei acute, febra).

Cele mai vulnerabile structuri la acțiunea hiperoxiei sunt (în ordinea descreșterii sensibilității): sistemul nervos, ficatul, testiculele, rinichii, plămânii, mușchii. Acest fenomen este determi-

nat de intensitatea diferită a metabolismului în aceste organe, de capacitatea sistemelor protecției antioxidante în celulele respective.

La acțiunea hiperoxiei se tulbură funcția sistemului nervos central ca urmare a leziunilor neuronale, apar focare de necroză, se tulbură procesele electrofiziologice, survin convulsii.

Leziunile celulare hiperoxice în plămâni se manifestă prin degradarea surfactantului de pe suprafața alveolelor, reducerea conținutului de fosfolipide în membrana celulară, oxidarea grupărilor sulfhidrice ale proteinelor, distrucția epitelocitelor căilor aeroconductoare și a alveolocitelor cu inflamația ulterioară (bronșite, alveolite), edem pulmonar, tulburarea procesului de difuzie la nivelul barierei alveolo-capilare. Astfel, hiperoxia poate conduce la hipoxie respiratorie.

Cercetările efectuate au determinat leziuni celulare cu diminuarea funcției cordului în condiții de hiperoxie, scăderea volumului sistolic, creșterea rezistenței periferice a vaselor, micșorarea vitezei sângelui la nivel microcirculator. Hiperoxibaria sporește permeabilitatea vasculară, induce modificări distrofice la nivelul endoteliocitelor și miocitelor vasculare, modifică proprietățile reologice ale sângelui cu agregarea eritrocitelor.

În sistemul sanguin are loc creșterea permeabilității membranelor eritrocitare până la hemoliză. În condiții de hiperoxie crește afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. Curba disocierii oxihemoglobinei în mediul suprasaturat cu oxigen deviază spre stânga, deoarece cedarea oxigenului de către oxihemoglobină depinde de conținutul oxigenului în țesuturi. În condiții de hiperoxie țesuturile sunt saturate cu oxigenul dizolvat în plasma sanguină, în timp ce oxihemoglobina nu disociază și fiind asociată cu oxigenul nu este disponibilă pentru transportul dioxidului de carbon, ceea ce antrenează acumularea în țesuturi a dioxidului de carbon cu dezvoltarea acidozei. Acest proces se da-

toarește și scăderii activității sistemelor glicolitice în eritrocite și descreșterii conținutului de 2-3-difosfoglicerat.

Procesele patologice descrise la nivel de organ (plămâni, cord, măduva oaselor ș.a.) la rândul lor conduc la procese patologice integrale – hipoxie respiratorie, circulatorie, anemică, hiperkaliemie pe seama ieșirii potasiului din celulele alterate.

O importanță deosebită în hiperoxia extremală (la presiunea mai mare decât cea terapeutică) are acidoza, a cărei patogenie constă în următoarele. La presiunea excesivă a oxigenului în aerul inhalat are loc dizolvarea în plasma sanguină a unei cantități de oxigen suficiente pentru asigurarea proceselor oxidative în țesuturi. Din această cauză la nivelul capilarelor circulației mari nu are loc disocierea oxihemoglobinei și respectiv nu se formează carbohemoglobina – forma de transport al dioxidului de carbon. Hipercapnia conduce la acidoză periculoasă.

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