

6. Leziuni celulare

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

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

Leziunile apărute la acțiunea nemijlocită a factorului nociv asupra oricărei structuri celulare sunt numite *leziuni primare*. Orice leziune celulară primară declanșează fenomene alterative *secundare*. Leziunile secundare cuprind consecutiv celula lezată până la includerea în proces a tuturor structurilor celulare, conducând în final la moartea ei. Leziunile celulare inițiază de asemenea și procese patologice în țesutul și organul de reședință (*processe patologice tisulare și de organ* – atrofie, sclerozare, inflamație) și în mediul intern (*processe patologice integrale* – dis-homeostazii). La rândul lor, procesele patologice secundare tisulare, de organ și integrale afectează în mod retrograd atât celu-

lele afectate primar, cât și celulele neafectate de factorul patogen, lărgind astfel arealul patologiei până la limitele organismului integrat.

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

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

Deși caracterul leziunilor celulare depinde de specificul factorului nociv și de particularitățile celulelor supuse acțiunii lezante, totuși leziunile poartă și caractere nespecifice, care depind de proprietățile generale celulare. Din manifestările *nespecifice* ale leziunilor celulare face parte mărirea permeabilității neselective a membranei citoplasmatică și organitelor celulare, activarea sistemelor enzimatică intracelulare – proteinkinazelor, fosfolipazelor, sistemelor de biosinteză a proteinelor cu consecințele respective, dereglarea proceselor de energogeneză etc. Manifestările *specifice* ale leziunilor celulare reprezintă abolirea

funcțiilor specifice ale acestora prin eliberarea componentelor specifici celulari din celulele lezate în mediul intern al organismului (de ex., enzimele intracelulare) ș.a.

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

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

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

Clasificarea leziunilor celulare:

A. După consecutivitatea apariției:

- a) leziuni primare apărute la acțiunea nemijlocită a factorului patogen;
- b) leziuni secundare apărute ca efect al factorilor patogenetici primari.

B. După caracterul leziunilor:

- a) leziuni specifice, care corespund caracterului factorului nociv;
- b) leziuni nespecifice, proprii mai multor factori nocivi.

C. După caracterul factorului etiologic:

- a) leziuni mecanice;
- b) leziuni fizice (termice, congelație, electrice);
- c) leziuni osmotice;
- d) leziuni prin peroxidarea lipidelor;
- e) leziuni infecțioase;
- f) leziuni imune (alergice);
- g) leziuni toxice;
- h) leziuni enzimatiche;
- i) leziuni hipoxice;
- j) leziuni discirculatorii;
- k) leziuni dismetabolice;
- l) leziuni dishomeostatice.

D. După localizare:

- a) leziuni membranare;
- b) leziuni mitocondriale;
- c) leziuni lizozomale;
- d) leziuni ale nucleului (inclusiv leziuni mutaționale);
- e) leziuni ale reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi.

E. După gradul leziunii

- a) leziuni reversibile;
- b) leziuni ireversibile.

6.1. Leziunile membranei celulare

Ațiunea patogenă a factorului nociv este în majoritatea cazurilor orientată spre membrana celulară, unde sunt localizate leziunile primare, în timp ce leziunile organelor celulare mai frecvent sunt de ordin secundar și mediate de dishomeostaziile

intracelulare – consecințe ale leziunilor membranei citoplasmatică. De rând cu aceasta este posibilă acțiunea directă a unor factori nocivi asupra organelor celulare cu dezvoltarea în acestea a proceselor patologice primare.

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

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

trigliceride și colesterol, măresc vâscozitatea membranei, diminuând fluiditatea acesteia și motilitatea structurilor proteice – receptorilor, enzimelor ș.a.

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

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

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

declanșând o întreagă cascadă de activări enzimatice intracelulare; participă în reacții imunologice.

Etiologia și patogenia leziunilor membranare

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

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

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

A. *Leziuni primare mecanice* ale membranei citoplasmatică (extinderea, ruperea, formarea de defecte, fragmentarea) provocate de forțele mecanice, care acționează direct asupra celulei. Factorul patogenetic primar îl constituie astfel dezintegrarea mecanică a membranei, deschiderea barierei mecanice celulă-interstițiu și formarea de comunicații directe necontrolate dintre spațiul intracelular și cel intercelular cu pasajul liber al substanțelor în ambele sensuri: interstițiu – hialoplasmă și hialoplasmă – interstițiu. Rezultatul final este echilibrarea compoziției acestor spații, pătrunderea în celulă a substanțelor menținute extracelu-

lar (de ex., Na^+) și ieșirea din celulă a substanțelor menținute aici (de ex., K^+). Dishomeostazia mediului intracelular face imposibilă funcționarea normală a organelor celulare cu implicarea acestora în lanțul patogenetic al procesului patologic.

B. *Leziuni electrice* provocate de curentul electric, care depind de caracterul curentului (continuu sau alternativ) și de tipul celulei. Astfel, acțiunea curentului electric asupra celulelor excitabile (neuroni, miocite) este fazică. Inițial are loc suscitarea canalelor ionice potențial dependente (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) cu anihilarea gradientului lor de concentrație și a potențialului de repaus – depolarizarea membranei celulare, excitarea celulei cu efectele respective – generarea și propagarea impulsului electric, contracția miocitului. La acțiunea continuă curentul electric aplicat pe celulă împiedică repolarizarea membranei, restabilirea potențialului de repaus și conduce la inhibiția depolarizantă. Ulterior are loc polarizarea hialoplasmei – acumularea de ioni negativi (anioni) la electrodul pozitiv (anod) și a ionilor pozitivi (cationilor) la electrodul negativ (catod). De asemenea sub acțiunea curentului electric are loc electroliza substanțelor intra- și extracelulare: descompunerea substanțelor cu structură ionică până la atomi neutri (de ex., ionii de Na^+ se reduc la catod până la atomi neutri de sodiu, iar ionii de Cl^- se oxidează la anod până la atomi neutri de clor; ulterior aceste elemente sunt antrenate în reacții specifice cu formarea hidroxidului de sodiu și acidului clorhidric cu efecte nocive).

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

pot fi reparate, dar au tendința de a se mări până la distrugerea completă a membranei, rezultând toate efectele secundare.

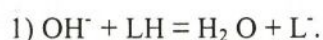
C. *Stresul oxidativ* provocat de acțiunea radicalilor liberi de oxigen. Radical liber de oxigen se numește oxigenul sau compusul oxigenului, care conține pe ultimul strat electronic un electron fără pereche, electron celibatar, ceea ce conferă acestor compuși o reactivitate chimică extrem de mare, din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

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

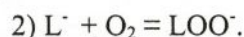
Mecanismul acțiunii nocive a radicalilor liberi constă în peroxidarea substanțelor endogene: lipide, acizi grași polinesaturați, acizi nucleici, proteine, aminoacizi, enzime tiolice, care conțin în moleculă grupul sulfhidrilic ș.a. Din cele mai nefaste consecințe ale acțiunii radicalilor liberi fac parte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

membranelor citoplasmatică. Mecanismul ultimei reacții constă în următoarele.

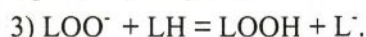
Radicalul hidroxil OH^\cdot este considerat cel mai agresiv. Fiind de dimensiuni mici, acesta pătrunde ușor în porțiunea interioară a bistratului lipidic, unde supune peroxidării acizii grași polinesaturați din componența fosfolipidelor membranare, care conțin legături duble de carbon. Sub acțiunea radicalului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



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

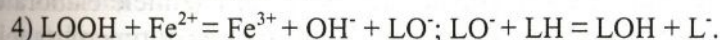


Radicalul lipoperoxid interacționează cu o nouă moleculă de lipid LH, formând doi radicali noi: *radicalul hidroperoxid* LOOH și *radicalul lipid* L^\cdot (reacția 3):



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

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



Or, în urma ultimei reacții se formează radicalul lipidic L^\cdot , care poate iniția un nou lanț etc. Rezultatul final este peroxidarea

și denaturarea unui număr mare de molecule de fosfolipide, ceea ce are mai multe efecte membranodistructive:

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

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

D. *Leziuni celulare enzimatică* provocate de acțiunea enzimelor endogene și exogene. Surse de enzime endogene pot fi celulele fagocitare din focarul inflamator, enzimele lizozomale din toate celulele organismului, eliberate la destabilizarea membranei lizozomale, enzimele digestive pancreatice, eliberate în sânge în caz de pancreatită sau pancreonecroză. Din enzimele exogene fac parte cele microbiene (de ex., lecitinaza streptococică, care scindează fosfolipidele membranare; enzimele elaborate de *Clostridium perfringens*, care induc scindarea citomembranelor).

Spectrul de enzime citopatogene este foarte larg: proteazele, peptidazele, colagenaza, elastaza, lipaza, fosfolipaza, amilaza,

hialuronidaza ș.a. Lanțul patogenetic al efectelor nocive citopatogene este inițiat de scindarea substraturilor specifice pentru aceste enzime: fosfolipidele membranare, proteinele membranare, glicoproteinele ș.a. Rezultatul final al acțiunii patogene a enzimelor este dezintegrarea membranei cu toată avalanșa de procese patogenetice citodistructive.

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

F. Trauma termică a celulelor survine la acțiunea temperaturilor înalte și conține mecanisme patogenetice specifice. Acțiunea temperaturilor ridicate conduce la denaturarea termică a substanțelor din componența membranei citoplasmatică (proteine) cu abolirea funcțiilor specifice de canale, pompe ionice, enzime, antigene, formarea de autoantigene și reacția autoimună ulterioară. Denaturarea substanțelor din hialoplasmă și organitele celulare are consecințe respective.

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

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

Efectele hipoxiei celulare sunt inițiate de penuria de energie sub pragul compatibil cu activitatea vitală celulară. Lanțurile patogenetice de efecte nocive sunt numeroase ca variante:

a) hipoxia celulară \Rightarrow diminuarea proceselor oxidative \Rightarrow micșorarea cantității de ATP disponibil \Rightarrow diminuarea activității pompei Na^+, K^+ -ATP-aze \Rightarrow abolirea gradientului de Na^+ și K^+ \Rightarrow hiperosmolaritatea intracelulară \Rightarrow intumescența celulară \Rightarrow citoliza;

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

c) *diminuarea activității pompei Ca^{++} -ATP-aze* \Rightarrow abolirea gradientului de concentrație a Ca^{++} \Rightarrow creșterea activității fosfolipazelor, proteazelor, endonucleazelor, ATP-azelor \Rightarrow tumefierea mitocondriilor, a reticulului endoplasmatic, destabilizarea lizozomilor;

d) activizarea proceselor glicolitice \Rightarrow acumularea de acid lactic \Rightarrow acidoza celulară \Rightarrow activarea proteazelor și fosfolipazelor \Rightarrow citoliza.

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

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

J. Leziuni infecțioase. Leziunile primare celulare de origine infecțioasă sunt provocate de factori biologici (virusuri, bacterii, protozoare, metazoare), iar inflamația ulterioară a organului afectat conduce la leziuni celulare secundare. Leziunile secundare sunt plurifactoriale și au o patogenie complexă, determinată

de acțiunea multor factori nocivi din focarul inflamator (acidoză, dereglări circulatorii, stres oxidativ, atac imun, dismetabolisme, hipoxie).

Manifestările leziunilor membranei celulare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Dereglarea transportului activ transmembranar de substanțe

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

Canalele ionice sunt formate de unele proteine integrale din structura membranei, care pot crea căi hidrofile omogene ce traversează membrana ca un tunel, asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple sau ioni. Există canale specifice pentru fiecare specie ionică principală (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). Specificitatea acestor canale este determinată de caracteristicile macromoleculi proteice ce le

constituie, în special de „gura” canalului. Reglarea transferului prin canalele ionice se efectuează prin diferite mecanisme. Atunci, când canalul conține o subunitate de recunoaștere – receptor, canalul se deschide la cuplarea acestuia cu un semnal chimic specific din mediu – hormon sau mediator. O altă modalitate de reglare a activității canalelor ionice este cea potențial dependentă. Astfel, scăderea potențialului de repaus al celulelor excitabile (neuroni, miocite) mai jos de un grad critic (depolarizare pragmală) conduce la deschiderea canalelor de sodiu cu pătrunderea sodiului în citoplasmă și generarea potențialului de acțiune.

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

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

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

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

Transportul primar activ transmembranar al Na^+ , K^+ și Ca^{++} se efectuează de către enzime speciale – *pompe ionice* (de ex., K^+ , Na^+ – ATP-aza de pe membrana citoplasmatică, Ca^{2+} – ATP-aza de pe membrana reticulului endoplasmatic sau sarcoplasmatic al cardiomiocitelor), care hidrolizează ATP și astfel furnizează energia necesară pentru transport. ATP-azele de transport formează conformații diferite E_1 și E_2 cu afinitate diferită pentru Na^+ și K^+ . Astfel, conformația E_1 a enzimei Na^+ , K^+ – ATP-aza posedă afinitate mărită pentru Na^+ , asociază trei ioni de Na intracelular, și reorientându-se (rotindu-se), expune Na^+ în exteriorul celulei. O dată cu expunerea

Na^+ în spațiul extracelular enzima se transformă în conformația E_2 , care își pierde afinitatea pentru Na^+ , eliberându-l extracelular, iar concomitent crește afinitatea pentru K^+ extracelular. Aceasta conduce la asocierea a 2 ioni de K^+ din spațiul extracelular, ceea ce transformă enzima iarăși în conformația E_1 , și la reorientarea intracelulară a acestora cu pierderea afinității pentru K^+ , care este eliberat intracelular. Ulterior procesul reverberează, ceea ce duce la funcționarea continuă cu crearea gradientului de concentrație intra-extracelulară a Na^+ și K^+ . Concomitent, deoarece schimbul de ioni are loc în raport de 3 la 2 pentru Na^+ , intracelular se formează un deficit de ioni de Na^+ și de sarcini pozitive – acțiunea electrogenă a pompei ionice, ce conduce la formarea diferenței de potențial pe ambele suprafețe ale membranei. Activitatea pompei $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ asigură gradientul de concentrație a acestor ioni în celulă și interstițiu egal pentru Na^+ cu 1:20, iar pentru K^+ – cu 4:1. Pompa este blocată specific de glicozidele cardiace (în special strofantina G) și în mod nespecific de diminuarea energogenezei, de ex., de decuplarea oxidării și sintezei de ATP.

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

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

3. Anihilarea gradientului de potasiu

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

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

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

4. Anihilarea gradientului de sodiu.

În celula normală raportul concentrației sodiului intracelular și extracelular este de cca 1:20, ceea ce, de rând cu gradientul de potasiu și alți electroliți, creează gradientul electric și potențialul electric de repaus și acțiune pentru celulele excitabile. Gradientul de K^+ și Na^+ este menținut prin funcționarea canalelor ionice de Na^+ și K^+ potențial dependente și a pompelor ionice membranare selective – Na^+ , K^+ -ATP-aza. Din cauza impermeabilității membranei citoplasmatică pentru substanțele macromoleculare concentrația intracelulară a proteinelor este mai mare decât în spațiul extracelular, ceea ce creează un gradient de concentrație a proteinelor și un exces de presiune oncotică intracelulară. În aceste condiții izoosmolaritatea hialoplasmei poate fi menținută prin intermediul concentrației scăzute de sodiu în celulă. Astfel, echilibrul onco-osmotic se menține prin expulzarea sodiului din celule, micșorarea concentrației intracelulare și creșterea concomitentă a concentrației extracelulare de ioni de sodiu. Anihilarea gradientului de concentrație a sodiului la distrucția membranei

este asociată cu pătrunderea intracelulară a acestui element, mărirind presiunea osmotică intracelulară, creând un gradient osmotic, care inițiază pătrunderea apei în interiorul celulei prin osmoză, balonarea celulei, citoliza.

5. Anihilarea potențialului de repaus

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

6. Micșorarea rezistenței electrice a membranei citoplasmaticice

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

șeste forța tensiunii superficiale și vâscozitatea membranei citoplasmatică, iar breșele formate în bistratul lipidic de către mișcarea browniană a moleculelor nu numai că nu pot fi reparate, ba chiar au tendința de a se mări până la distrugerea completă a membranei. Astfel potențialul propriu membranelor sparge membrana și o distruge (spargerea electrică, "electrical breakdown").

7. Anihilarea gradientului de calciu

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

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

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

8. Activarea enzimelor intracelulare

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

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

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

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

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

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

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

a) influxul sporit al ionilor de hidrogen în celulă din spațiul extracelular, determinat de dishomeostazia primară a echilibrului acido-bazic în organism; b) formarea excesivă a produșilor intermediari acizi nemijlocit în celulă în cadrul intensificării procesului de glicoliză, dereglării proceselor ciclului Krebs, scindării hidrolitice a fosfolipidelor membranare, degradării intense a nucleotidelor adenilice; c) epuizarea și insuficiența sistemelor tampon, din care cauză devine imposibilă contracararea creșterii concentrației ionilor de hidrogen care nu pot stopa creș-

terea concentrației ionilor de hidrogen; d) ineficiența mecanismelor de eliminare din celulă a ionilor de hidrogen.

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

10. Hiperosmolaritatea intracelulară

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

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

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

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

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

6.2. Leziunile nucleului celular

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

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

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

Leziunile nucleului au diferite manifestări morfologice și funcționale.

Condensarea și marginarea cromatinei este o alterare reversibilă a nucleului manifestată prin apariția sub membrana nucleară a conglomeratelor de cromatină. Acest proces poate fi

determinat în cazurile micșorării pH-ului celulei la intensificarea proceselor glicolitice.

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

Cariopicnoza este o consecință a condensării și marginării cromatinei pe toată suprafața nucleului. Fibrele de cromatină se condensează în urma acțiunii ADN-azei și enzimelor lizozomale.

Cariorexisul este procesul de fragmentare a cromatinei condensate, care poate fi localizată atât sub membrana nucleară, cât și în citoplasmă.

Carioliza reprezintă lezarea nucleului cu dezintegrarea totală a cromatinei. Cariopicnoza, cariorexisul și karioliza sunt procese consecutive de murire a nucleului. În realitate se determină și kariorexis fără kariopicnoză și karioliză, fragmentele de cromatină fiind eliminate în exterior.

Tulburările mitozei și anomaliiile ritmului mitotic

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

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

La acțiunea radiației ionizante, agenților chimici, în inflamații, tumori, mitoză rezultă un număr și o structură anormală

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

6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic

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

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

Aparatul Golgi se află în relații strânse cu reticulul endoplasmatic și se prezintă în mod obișnuit ca un ansamblu din 4 sau mai multe straturi suprapuse de vezicule subțiri, izolate, dispuse în vecinătatea nucleului. Acest aparat este foarte dezvoltat la celulele secretorii. Aparatul Golgi funcționează în ansamblu cu reticulul endoplasmatic. Din reticulul endoplasmatic se desprind în permanență mici vezicule de transport ce fuzionează cu aparatul Golgi. În acest mod are loc transportul de substanțe între reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi. Substanțele transportate sunt prelucrate în aparatul Golgi, din care se formează lizozomii, veziculele secretorii sau alți componente citoplasmatici.

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

6.4. Leziunile mitocondriilor

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

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

Leziunile mitocondriilor au diferite aspecte.

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

In vitro s-au constatat două tipuri de tumefiere. Primul tip este tumefierea de amplitudine joasă. În cadrul acestui tip de tumefiere creșterea activității energogene conduce la alterarea reversibilă a structurilor proteice. Tumefierea de amplitudine joasă este însoțită de pătrunderea apei prin membrana externă a

mitocondriilor în spațiul format între criste și matricea mitocondrială. În același timp matricea mitocondrială se contractă și devine foarte dură. După faza de contracție mitocondriile revin la starea lor inițială.

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

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

Paralel cu modificările cantitative și calitative ale cristelor mitocondriale se determină modificări structurale ale granulelor matricei mitocondriale. Aceste granule cu diametrul de la 20 la 50 nm acumulează cationi bivalenți. Matricea granulelor e formată din proteine, lipide, ioni de potasiu, magneziu, fosfor. Creșterea volumului granulelor se determină în celulele ce conțin în exces ioni de calciu. Hipertrofia granulelor poate fi depistată în ischemia miocardului, în hepatocite la intoxicații cu CCl_4 , în celulele musculare în caz de tetanos. Micșorarea numărului de granule sau chiar lipsa acestora se constată în celulele tumorale, în epitelocitele intestinale și hepatocite supuse ischemiei.

Creșterea numărului și dimensiunilor mitocondriilor s-a depistat în celulele tumorale, în celulele țesuturilor hipertrofiate și

în inflamații, în glandulocitele tiroidei, paratiroidelor, glandelor mamare, glandelor salivare și bronhiale.

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

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

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

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

Penuria energetică a celulei drept consecință a leziunilor mitocondriale afectează pompele ionice de Na^+ și K^+ , ceea ce

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

6.5. Leziunile lizozomilor

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

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

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

Tumefierea și destabilizarea membranelor lizozomale cu creșterea permeabilității acestora sunt provocate de hipoxie, aci-

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

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

6.6. Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare

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

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

6.6.1. Enzimemia

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

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

Localizarea unor enzime în mitocondriile celulelor hepatice

Membrana externă	Monoaminoxidaza
	Acetil-CoA sintetaza
	Fosfolipaza A2
Spațiul intermembranar	Nucleoziddifosfatkinaza
	Adenilatkinaza
	NADH dehidrogenaza
Membrana internă	Citocromi (b, c, c1, aa3)
	Succinat dehidrogenaza
	Citratsintetaza
Matrix	Izocitratdehidrogenaza
	Fumaraza
	Glutamatdehidrogenaza
	Enzimele de oxidare ale acizilor grași

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

Există o serie de enzime, care își manifestă activitatea catalitică la nivelul sângelui circulant. Printre acestea se menționează în primul rând enzimele implicate în coagularea sângelui, o serie de lipaze și pseudocolinesteraza (colinesteraza nespecifică). Aceste enzime sunt sintetizate de diferite organe, în special de ficat, și sunt secrete în stare activă în sânge, unde catalizează reacții specifice. Celelalte enzime, care circulă în plasmă – numărul lor este destul de mare – nu au rol catalitic la acest nivel.

Prezența lor în plasmă este pusă în relație cu reînnoirea fiziologică a celulelor, precum și cu eliberarea enzimelor celulare în cursul activității fiziologice (de ex., kreatinkinaza la efortul fizic). Ieșirea enzimelor intracelulare în sânge este datorată permeabilității membranelor celulare, care permit în mod constant trecerea unor cantități mici de enzime în plasmă. Acest proces se amplifică fie pe parcursul activității fiziologice (de ex., la eforturi musculare intense), fie la distrucția celulelor.

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

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

Fosfataza alcalină prezintă valori ridicate în icterul obstructiv, dar și în cazul unor sarcoame osteoblastice, în hiperparatiroidism și carcinomul metastatic. Nivelul fosfatazei acide este

crescut în cazul cancerului de prostată și în unele neoplasme ale glandei mamare.

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

6.6.2. Hiperkaliemia

Leziunile celulare se asociază cu eliberarea din celulele alterate a potasiului și cu hiperkaliemie consecutivă. Creșterea concentrației de potasiu în sânge reduce gradientul de concentrație a acestui electrolit dintre citoplasmă și interstițiu, reduce potențialul de repaus (depolarizare), modificând excitabilitatea celulelor excitabile – mai întâi o mărește, iar apoi o micșorează până la inhibiție depolarizantă. Deosebit de sensibile la kaliemie sunt miocardiocitele, care primele reacționează la aceste dishomeostazii prin modificări caracteristice ale ECG.

6.6.3. Răspunsul fazei acute

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

Răspunsul fazei acute reprezintă un proces patologic integral consecutiv proceselor patologice celulare, tisulare și în organe caracterizat printr-un complex de reacții din partea sistemelor de reglare și protecție cu modificări ale homeostaziei organismului.

Cauzele răspunsului fazei acute sunt procesele patologice celulare și tisulare – leziuni celulare, necroză celulară, distrofii, dereglări discirculatorii regionale, inflamație, alergii, neoplazie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6.4. Febra

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

Febra (lat. *febris*, gr. *pyrexia*) este un proces patologic integral tipic ce apare la om și la animalele homeoterme ca răspuns la leziunile celulare și la inflamație și se caracterizează prin restructurarea termoreglării și deplasarea punctului de reglare a temperaturii («set point») la un nivel mai înalt. Febra se manifestă prin ridicarea temporară a temperaturii corpului indiferent

de temperatura mediului ambiant, fiind însoțită de obicei de modificări caracteristice ale metabolismului și funcțiilor sistemelor și organelor. În context biologic larg febra reprezintă reacția generală a organismului la factorii biologici eventual nocivi sau la leziunile celulare și este orientată spre eliminarea factorului patogen din organism și spre restabilirea integrității lezate a organismului. Or, acțiunea factorului nociv, leziunile celulare, inflamația și febra sunt procese asociate inseparabil, care evoluează concomitent și vizează un obiectiv strategic general – restabilirea homeostaziei organismului.

Etiologia febrei

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

I. Pirogenii primari:

- 1) pirogeni exogeni – pirogeni exogeni infecțioși
– pirogeni exogeni neinfecțioși;
- 2) pirogeni endogeni.

II. Pirogenii secundari.

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

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

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

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

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

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

Hipertermiile endogene se clasifică în *neurogene* (centroge-ne – apar în cazul traumatizării creierului, psihogene – nevroze, supraîncordarea emoțională și intelectuală, sugestie hipnotică, reflexe – în cazul urolitiazii, litiazei biliare, iritației peritoneale însoțite de sindromul algic); *endocrine* – hipertireoză, feocromocitom; *medicamentoase* – pirogene, proteine, polipeptide, cafe-

ina, efedrina, antibiotice, sulfamide; *metabolice* – febra ereditară de familie, boala lui Fabri (lipomatoza distopică).

■ *Pirogenii secundari* reprezintă polipeptide sau proteine cu masa moleculară cuprinsă între 155 și 4000 daltoni și sunt desemnați ca *pirogene leucocitare (PL)*. Pirogenele leucocitare includ 2 polipeptide mai active care, conform propunerii lui J.Oppenheim (1979), sunt determinate în prezent ca interleukina-1 (IL-1). IL-1 este considerată drept unul din mediatorii-cheie în patogenia febrei și a formei acute a inflamației. IL-1 stimulează secreția prostaglandinelor și proteinelor fazei acute – amiloizilor A și P, C-proteinei reactive, haptoglobinei, antitripsinei și ceruloplasminei. Sub acțiunea IL-1 se inițiază producția de T-limfocite ale interleukinei-2 (IL-2) și se intensifică expresia receptorilor celulari. În afară de aceasta, are loc amplificarea proliferării B-limfocitelor, stimularea sintezei anticorpilor și expresia receptorilor membranari pentru imunoglobuline. În condiții normale IL-1 nu pătrunde prin bariera hematoencefalică, însă în cazul dereglării permeabilității acesteia (de ex., în inflamație) IL-1 parvine spre regiunea preoptică a hipotamusului și interacționează cu receptorii neuronilor centrului de termoreglare.

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

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

Patogenia febrei

Pătrunderea în organism a substanțelor pirogene exogene sau formarea în organism a substanțelor pirogene endogene conduc la sinteza de către celulele competente a pirogenilor secundari (pirogenilor leucocitari, PL). Din momentul contactului pirogenilor primari cu macrofagele are loc inițierea sintezei pirogenilor secundari. Mecanismul ce condiționează sinteza și eliminarea pirogenilor endogeni este studiat insuficient. La ora actuală există următorul concept referitor la sinteza PL. Pentru inducerea reacției febrile este insuficientă acțiunea numai a unui pirogen; este necesară prezența unui complex de factori stimulanți (de obicei prezența unui focar inflamator). Sinteza și eliminarea pirogenilor secundari necesită o perioadă latentă, pe parcursul căreia are loc leucopenia, cauzată de aderența leucocitelor la peretele vascular, de diapedeza ulterioară și sechestrarea acestora în țesuturi. Sinteza pirogenilor secundari se realizează *de novo* și este determinată de derepresia represorului fiziologic specific (după mecanismul feed-back), ceea ce se manifestă prin accelerarea sintezei acidului ribonucleic (m-ARN) respectiv. Eliminarea din celule a pirogenilor secundari necesită prezența cationilor Ca^{2+} și K^+ . Spre deosebire de pirogenii primari (bacteriali și nebacteriali), cei secundari au un caracter strict specific și pot fi considerați adevărații mediatori ai febrei.

Pirogenii secundari secretați în umorile organismului sunt vehiculați în sistemul nervos central (SNC) unde acționează asupra neuronilor centrului de termoreglare din hipotalamus. S-a constatat că neuronii zonei date a hipotalamusului au membrane prevăzute cu receptori specifici, care interacționând cu PL activează sistemul adenilatciclazei. Ca rezultat în celule crește cantitatea de adenzinmonofosfat ciclic (AMPc). În plus, sub influența pirogenilor secundari are loc activarea ciclooxigenazei cu intensificarea sintezei prostaglandinelor din grupa E1, care mă-

resc concentrația AMPc din hipotalamus pe seama inhibării enzimei fosfodiesteraza. AMP-c modifică nemijlocit sensibilitatea neuronilor centrului de termoreglare la temperatura sângelui și la semnalele de la receptori termosensibili de pe piele. Se presupune că sub acțiunea PL punctul de reglare a centrului termoreglator se comutează la un nivel mai înalt al temperaturii decât norma și ca rezultat centrul termoreglator percepe temperatura normală a corpului ca fiind scăzută. În consecință, se emit impulsuri spre centrele sistemului nervos vegetativ (SNV), iar prin aceștia – și asupra glandelor endocrine (suprarenale, tiroida). Efectul constă în excitarea sistemului simpatic cu inhibiția reciprocă a sistemului parasimpatic. Excitația sistemului nervos simpatic conduce la spasmul vaselor periferice, reducerea secreției sudorale, intensificarea secreției adrenalinei și noradrenalinei, a hormonilor tiroidieni, ceea ce, pe de o parte, limitează cedarea căldurii (termoliza), iar pe de altă parte, intensifică termogeneza în organism. Intensificarea termogenezei se realizează pe seama amplificării proceselor catabolice și termogenezei miogene prin contracțiile involuntare ale mușchilor scheletului – tremor muscular. Reducerea termolizei se realizează prin spasmul vaselor pielii și a țesutului adipos subcutanat, micșorarea producției și eliminării sudorii și diminuarea respirației externe. În așa mod homeostazia termică se instalează la un nivel mai înalt, caracterizat prin termogeneza intensificată, termoliza redusă și activitatea centrului termoreglator orientată spre menținerea activă a temperaturii corpului la un nivel mai ridicat.

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

Stadiile febrei

În dezvoltarea reacției febrile putem urmări trei stadii:

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

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

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

Ridicarea temperaturii corpului continuă până când va fi atins un nou nivel spre care «se deplasează» punctul de termoreglare. Creșterea maximă a temperaturii aproape niciodată nu depășește 42,2°C (în rect) și rareori trece de 41,1°C. Se presupune că există un mecanism protector special ce împiedică creșterea excesivă a temperaturii corpului în caz de febră (În hiper-

termia provocată de temperatura ridicată a mediului acest mecanism nu funcționează și temperatura corpului poate să depășească $42,2^{\circ}\text{C}$).

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

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

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

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

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

zintă un indiciu al evoluției bolii și al eficacității tratamentului antiinfecțios.

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

1) *febra continuă (febris continua)* – oscilațiile nictemerale ale temperaturii nu depășesc 1°C (de ex., în pneumonie virală, pneumonie francolobară, pseudotuberculoză, febră tifoidă);

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

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

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

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

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

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

8) *febra ondulantă* se distinge prin ascensiuni și scăderi ritmice ale temperaturii corpului și prin perioade cu valori normale

(de ex., în bruceloză, leishmanioză, limfogranulomatoză, ornitoză etc.).

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

Stadiul scăderii temperaturii. O dată cu eliminarea din organism a pirogenului primar și cu sistarea sintezei de pirogeni secundari încetează și acțiunea acestora asupra neuronilor centrului termoreglator cu revenirea punctului de referință la valoarea normală – cca $36,6^{\circ}\text{C}$. După această comutare a punctului de referință temperatura corpului în febră este percepută ca ridicată, sistemul simpatic se inhibă, iar cel parasimpatic se activează. Aceasta rezultă intensificarea termolizei și diminuarea termogenezei. Termoliza crește în urma dilatării vaselor sanguine ale pielii, intensificării secreției sudorale și intensificării respirației externe. Concomitent se micșorează termogeneza și temperatura corpului începe să scadă.

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

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

Starea funcțională a organelor și sistemelor în febră

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

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

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

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

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

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

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

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

Modificările metabolismului. Febra este însoțită de modificări ale tuturor tipurilor de metabolism, acestea fiind în mare

parte nespecifice, caracteristice și pentru alte tipuri de procese patologice (de exemplu, hipoxia, stresul). Drept trăsătură specifică a febrei este considerată *intensificarea proceselor de oxidare și creșterea metabolismului bazal*. S-a constatat că o dată cu ridicarea temperaturii cu 1°C metabolismul bazal se mărește cu 10–12%. Concomitent sporește necesitatea în oxigen. Conținutul de CO₂ în sângele arterial scade din cauza hiperventilației alveolare. O consecință a hipocapniei este spasmul vaselor cerebrale, scăderea afluxului de sânge și oxigen spre creier. Modificările *metabolismului glucidic* în cazul febrei sunt condiționate de excitarea sistemului nervos simpatic, ceea ce se manifestă prin dezintegrarea intensă a glicogenului în ficat, depleția hepatocitelor în glicogen, ridicarea nivelului de glucoză în sânge (hiperglicemie). Aceste modificări condiționează (în îmbinare cu dereglările metabolismului lipidic) acumularea corpurilor cetonici în organism, dezvoltarea cetoacidozei.

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

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

Dereglările *metabolismului hidrosalin* în cazul febrei pot conduce la evoluția unei deshidratări izotonice grave însoțite de tulburări ale funcțiilor SNC. La copii se dezvoltă rapid tulburări

ale termoreglării, hipertermia, adesea apar convulsii. Dereglările metabolismului hidrosalin în cazul febrei corelează deseori cu dereglări ale echilibrului acido-bazic – febra moderată este însoțită frecvent de alcaloză gazoasă, iar febra înaltă și hiperpiretică – de acidoză negazoasă. Febra conduce la scăderea conținutului de fier liber în serul sanguin; totodată crește conținutul de feritină. În cazul febrei îndelungate este posibil să se dezvolte carența de fier – apare anemia hipocromă. Scăderea activității fermenților ce conțin fier conduce la dereglări ale proceselor respirației tisulare, mai ales în creier. În febră scade cantitatea de zinc și crește cantitatea de cupru.

Importanța biologică a febrei

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

Importanța protectivă a febrei și-a găsit aplicare în elaborarea preparatelor pentru așa-numita *piroterapie* – metodă de tratament al infecțiilor cronice cu evoluție torpidă (de exemplu, al sifilisului) prin febra indusă artificial.

Impactul negativ al febrei asupra organismului constă în faptul că febra înaltă poate altera în mod direct celulele SNC, impune suprasolicitarea funcțională a aparatului cardiovascular, dereglează procesele digestive, intensifică metabolismul. Febra

este suportată deosebit de greu de către persoanele de vârstă înaintată, precum și de copii de vârstă fragedă. Febra îndelungată (de exemplu, în cazul tuberculozei, proceselor septice cronice) poate extenua bolnavul.

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

6.6.5. Stresul. Sindromul general de adaptare

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

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

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

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

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

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

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

Patogenie

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

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

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

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

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

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

preponderență a neutrofilelor. Sub acțiunea glucocorticoizilor are loc activarea factorilor de coagulare a sângelui, sporirea trombocitopeniei, creșterea catabolismului proteic, menținerea stabilității membranelor celulare și a organitelor celulare, în special ale celor mitocondriale și lizozomale.

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

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

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

Stadiul de rezistență are manifestările caracteristice în toate sistemele organismului.

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

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

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

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

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

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

Patogenia stresului include mecanisme nervoase și endocrine.

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

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

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

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

gonadelor, tulburări metabolice grave, acidoză decompensată, cașexie, epuizarea și moartea organismului.

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

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

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

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

personalitate, variabilitatea stresorilor individuali ce acționează simultan asupra individului.

Patogenia maladiilor provocate de stres.

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