

invazia celulară a transplantului. Rolul principal în reacția de respingere îl joacă limfocitele sensibilizate, de aceea manifestările imunității de transplantare sunt asemănătoare cu HTT.

Manifestările morfologice ale reacției de respingere se reduc la infiltrația transplantului predominant cu limfocite, precum și cu histiocite în cazul invaziei acestor celule și multiplicării lor locale. Infiltrația celulară este însoțită de dereglări ale circulației sanguine și de edemul transplantului. În cele din urmă printre celulele infiltratului apar mulți neutrofili și macrofagi. Se consideră, că limfocitele imune, distrugând celulele transplantului, se pot supraîncărca cu antigenii lui, de aceea anticorpii umorali, îndreptați contra antigenilor de transplantare, nu numai se unesc cu celulele transplantului, dar și lezează limfocitele. Fermentii, eliberați din limfocitele activate, distrug celulele transplantului, ceea ce duce la eliberarea unor noi antigeni de transplantare. Astfel se realizează *distrucția progresivă a transplantului*. Reacția de respingere poate fi suprimată cu preparate imunodepresante, ceea ce face posibil folosirea la transplantarea organelor și țesuturilor nu numai a izotransplantului (recipientul și donatorul – gemeni), dar și a alotransplantului (recipientul și donatorul heterogeni) atât de la omul viu, cât și de la cadavru.

### AUTOIMUNIZAREA ȘI BOLILE AUTOIMUNE

**Autoimunizarea** (autoalergie, autoagresie) este starea caracterizată prin apariția reacției sistemului imun la antigenii normali ai țesuturilor proprii.

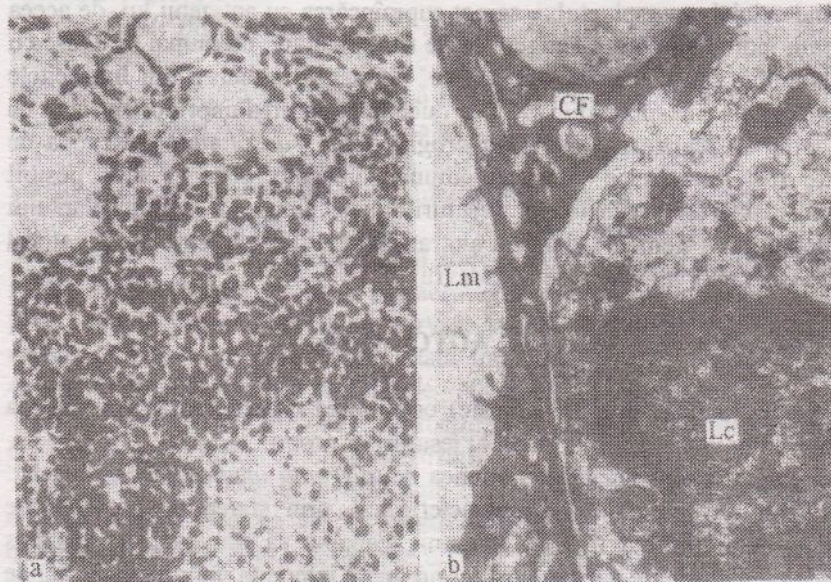
Autoimunizarea este strâns legată de noțiunea de *toleranță imunologică* (de la lat. *tolerare* – a tolera, a suporta). Ea se caracterizează prin starea de areactivitate (“toleranță”) a țesutului limfoid față de antigenii, capabili să provoace un răspuns imun. În perioada de maturizare a țesutului limfoid apare toleranța imunologică față de antigenii tuturor organelor și țesuturilor, afară de țesuturile ochiului, glandei tiroide, testiculelor, suprarenalelor, creierului și nervilor. Se consideră, că antigenii acestor organe și țesuturi sunt separate de țesutul limfoid prin bariere fiziologice, ceea ce explică absența toleranței sistemului imunocompetent față de ele. Sistemul imun începe să recunoască antigenii tisulari “proprii” și “străini” la copilul nou-născut peste câteva săptămâni după naștere. Sinteza autoanticorpilor în cantități mici are loc permanent pe tot parcursul vieții și autoanticorpii, după cum se presupune, participă la reglarea diferitelor funcții ale organismului. Acțiunea lor este controlată de limfocitele-T supresoare și de anticorpii antiidiotipici, ceea ce nu permite dezvoltarea procesului autoimun.

Dintre **factorii etiologici** ai autoimunizării rolul principal revine *infecției virotice cronice, radiației și tulburărilor genetice*. Etiologia este strâns legată cu patogenia. În **patogenia** bolilor autoimune se disting factori predispozanți, inițiatori și favorizanți. Factori *predispozanți* sunt anumite gene ale sistemului HLA, care determină particularitățile individuale cantitative și calitative ale răspunsului imun; fondul hormonal, legat în primul rând cu sexul (la femei bolile autoimune se întâlnesc de 6-9 ori mai frecvent, decât la bărbați) și particularitățile condiționate genetic ale celulelor organelor – țintă ale procesului autoimun. Asocierea nefavorabilă a acestor factori determină 50 % din riscul dezvoltării bolii. **Factorii inițiatori** pot fi infecțiile virotice și bacteriene, acțiunile fizice, chimice atât asupra organelor



sistemului imun, cât și asupra organelor-țintă. Factori favorizanți ai autoimunizării sunt disfuncția sistemului imun – reducerea activității supresoare a limfocitelor-T și a anticorpilor antiidiotipici.

**Boli autoimune** sunt bolile, la baza cărora stă autoimunizarea, deci agresiunea autoanticorpilor, complexelor imune circulante, care conțin autoantigeni, și a celulelor imune efectoare (limfocitelor-killer), față de antigenii propriilor țesuturi ale organismului. De aceea bolile autoimune se numesc și *autoagresive*.



**Fig. 80.** Tiroidită limfomatoasă (gușa Hashimoto):

a – infiltrarea țesutului glandei tiroide cu limfocite, distrugerea elementelor parenchimotoase (imagine microscopică) b – migrarea limfocitului (Lc) printre celulele foliculului (CF); multiple contacte și intercalări ale prelungirilor citoplasmatiche ale limfocitului și ale celulelor foliculare. Lm – lumenul foliculului. Microfotografie X 10000 (după Irvin și Moore).

După mecanismul autoimunizării se disting două grupuri de boli autoimune. **Primul grup** îl alcătuiesc bolile autoimune organospecifice, care se dezvoltă în legătură cu alterarea barierelor fiziologice ale organelor izolate imunologic, ceea ce permite sistemului imun să reacționeze la antigenii lor nemodificați prin elaborarea de autoanticorpi și limfocite sensibilizate. În organe în acest caz se dezvoltă modificări morfologice, caracteristice cu precădere pentru HTT – țesutul organelor se infiltrază cu limfocite, elementele parenchimotoase se distrug și, în cele din urmă, se dezvoltă scleroza. Din acest grup fac parte tiroidita (gușa) Hashimoto (fig.80), encefalomielite, polinevrita, scleroza diseminată, boala Addison idiopatică, aspermatogenia, oftalmia simpatică.

**Grupul al doilea** îl constituie bolile organonеспецифиче autoimune ce au la bază dereglarea controlului homeostazei imunologice de către sistemul limfoid. Autoimunizarea se dezvoltă față de antigenii multor organe și



țesuturi, care nu posedă specificitate organică și nu sunt capabile să provoace elaborarea de anticorpi la administrare parenterală. În organe și țesuturi se produc modificări morfologice, caracteristice pentru reacțiile de hipersensibilitate de tip tardiv, și mai ales de tip imediat. Din acest grup de boli autoimune fac parte lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita (grupul de boli reumatice), purpura trombotică trombocitopenică secundară (boala Moschowitz).

Există boli autoimune *de tip intermediar*, asemănătoare cu bolile autoimune de primul sau al doilea tip. Acestea sunt miastenia gravis, diabetul zaharat de tip I, tireotoxicoza, sindroamele Sjögren și Goodpasture ș.a.

Afară de boli autoimune deosebit și boli cu dereglări autoimune. Apariția autoantigenilor în aceste boli este legată cu modificarea proprietăților antigenice ale țesuturilor și organelor – denaturarea proteinelor tisulare (în arsuri, iradiere, traumatisme, inflamație cronică, infecții virotice); formarea autoantigenului este posibilă sub acțiunea antigenului bacterian, în deosebi a aceluia, care reacționează încrucișat (de exemplu, în glomerulonefrită, reumatism). La formarea autoantigenului se atribuie o importanță deosebită mecanismului haptenic, rolul de haptene poate fi exercitat de produsele metabolismului corpului, microorganisme, toxine și preparate medicamentoase. Autoimunizarea în aceste condiții determină nu apariția bolii, ci *progresarea modificărilor locale* (organice) caracteristice pentru ea, care reflectă morfologia reacțiilor de hipersensibilitate de tip tardiv sau imediat. Din acest grup de boli fac parte glomerulonefrita, hepatita, gastrita și enterita cronică, ciroza hepatică, boala arșilor, anemiile alergice, trombocitopenia, agranulocitoza, alergia medicamentoasă.

## SINDROAMELE IMUNODEFICITARE

*Sindroamele imunodeficitare* sunt o manifestare extremă a insuficienței sistemului imun. Ele pot fi *primare*, condiționate de subdezvoltarea (hipoplazia, aplazia) sistemului imun – *sindroame imunodeficitare ereditare și înăscute*, sau *secundare* (dobândite), care apar în legătură cu boala sau cu tratamentul efectuat.

### Sindroamele imunodeficitare primare

Sindroamele imunodeficitare primare pot fi exprimare a insuficienței: 1) imunității celulare și umorale; 2) imunității celulare; 3) imunității umorale.

*Sindroamele insuficienței imunității celulare și umorale* se numesc *combinate*. Ele se întâlnesc la copii și nou-născuți, se transmit după tipul autozomal-dominant (agammaglobulinemia de tip elvețian sau sindromul Glanzmann–Riniker; ataxia-teleangiectazia Louis-Bar). În aceste sindroame se constată hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic (tab. 4, p.168), ceea ce determină defectul imunității celulare și umorale. Insuficiența imunității face ca la acești copii să crească frecvența bolilor infecțioase cu evoluție recidivantă și complicații grave (pneumonie, meningită, sepsis), se observă întârziere în dezvoltarea fizică. În sindroamele imunodeficitare combinate apar des vicii de dezvoltare și tumori mezenchimale maligne (ataxiateleangiectazia Louis-Bar).

*Sindroamele insuficienței imunității celulare* în unele cazuri se transmit autozomal-dominant (imunodeficit cu acondroplazie sau sindromul McKusick), în altele sunt înnăscute (agenesia sau hipoplazia timusului sau sindromul Di George). Afară de agenizia și hipoplazia timusului și a zonelor T-dependente ale țesutului limfoid periferic, ce induc deficitul imunității celulare, pentru aceste sindroame sunt caracteristice vicii multiple de dezvoltare (vezi tab. 4). Copiii mor de vicii de dezvoltare sau de complicații ale bolilor infecțioase.

*Sindroamele insuficienței imunității umorale* au origine ereditară. A fost stabilită legătura lor cu cromozomul-X (vezi tab. 4). Suferă copiii de până la cinci ani. Pentru unele sindroame (agmaglobulinemia, legată de cromozomul-X, sau sindromul Bruton) este caracteristică pierderea capacității de sinteză a tuturor imunoglobulinelor,

**Tablelul 4. Sindroamele imunodeficitare primare**

Denumirea sindromului	Modul de transmitere ereditară	Manifestările clinico-morfologice	Tulburările imune
-----------------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------

**Sindroamele imunodeficitare combinate**

Combinat Glanzmann și Riniker sau agmaglobulinemia de tip elvețian	Autozomal-recesiv	Hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic, limfopenia, boli infecțioase frecvente	Deficiența totală a imunității celulare și umorale, pierderea capacității de sinteză a imunoglobulinelor
Ataxia-teleangiectazia Louis-Bar	Același	Hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic, limfopenia, atrofia cortexului cerebelului (ataxia), teleangiectazia conjunctivei bulbare, tumori mezenchimale maligne, pneumonie recidivantă	Deficiența imunității celulare, insuficiența imunoglobulinelor, deficit frecvent de IgA
Combinat cu prezența limfocitelor-B și a imunoglobulinelor (sindromul Nezeloff)	Același	Hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic, limfopenie, sepsis	Conținutul imunoglobulinelor este normal; este posibilă disgamaglobulinemia. Deficit al imunității celulare



## Sindroame de insuficiență a imunității celulare

Agenezia sau hipoplazia timusului (sindromul Di George)	Nu este cunoscut	Absența timusului și a glandelor paratiroide (tetanie), absența limfocitelor-T	Conținutul normal de imunoglobuline. Deficit al imunității celulare
---	------------------	--	--

## Sindroame de insuficiență a imunității umorale

Agammaglobulinemia legată cu cromozomul X (sindromul Bruton)	Cuplat cu cromozomul X	Timusul este păstrat. Absența zonelor B-dependente și a celulelor din seria plasmocitară în ganglionii limfatici și splină, boli infecțioase frecvente	Deficit al imunității umorale, pierderea capacității de sinteză a imunoglobulinelor
Deficiența selectivă a IgA (sindromul West)	Același	Structura țesutului limfoid este păstrată. Manifestări alergice. Infecții periculoase a căilor respiratorii și tractului gastrointestinal în combinație cu boli autoimune, sindrom de malabsorbție, uneori cu tumori	Pierderea capacității de sinteză a IgA

cea ce este confirmat morfologic de absența zonelor B-dependente și a celulelor de tip plasmocitar în țesutul limfoid periferic, în primul rând în ganglionii limfatici și splină. Altor sindroame le este caracteristic deficitul uneia din imunoglobuline (de exemplu, deficitul selectiv al IgA sau sindromul West), structura țesutului limfoid rămânând intactă. Dar în toate sindroamele insuficienței imunității umorale se dezvoltă infecții bacteriene grave cu predominanța proceselor purulente-distructive în bronhii și plămâni, tractul gastrointestinal, piele, SNC, care adeseori se termină cu sepsis.

Pe lângă sindroamele imunodeficitare sunt cunoscute și *sindroamele insuficienței sistemului fagocitelor monocitare și a neutrofilelor*, printre care *bolile și sindroamele ereditare* – boala granulomatoasă cronică, sindromul Chediak – Higashi și Job etc.



## Sindroamele imunodeficitare secundare

Sindroamele imunodeficitare secundare (dobândite), spre deosebire de cele primare, apar în legătură cu o boală sau cu un anumit fel de tratament.

Dintre bolile, care duc la dezvoltarea insuficienței sistemului imun, cea mai mare importanță o are *sindromul imunodeficitar achiziționat* sau SIDA, care se răspândește impetuos în multe țări ale lumii – boală de sine stătătoare, provocată de un anumit virus (vezi *Infecțiile virotice*). Sindroamele imunodeficitare secundare sunt induse și de alte infecții, leucoze, limfoame maligne (limfogranulomatoza, limfosarcomul, reticulosarcomul), timom, sarcoidoză. În aceste boli apare insuficiența imunității umorale și celulare în urma defectului populației de limfocite-B și -T, posibil și a precursorilor lor.

Dintre varietățile de tratament, care duc la insuficiența secundară a sistemului imun, prezintă importanță radioterapia, folosirea corticosteroizilor și a imunodepresantelor, serului antilimfocitar, timectomia, drenajul canalului toracic ș.a.

Insuficiența sistemului imun, dezvoltată în legătură cu tratamentul unei boli oarecare, se consideră drept *patologie a terapiei (iatrogenie)*.

În sindroamele imunodeficitare secundare, ca și în cele primare, se observă frecvent infecții purulente, acutizarea procesului tuberculos, sepsis.

## REGENERAREA

### DATE GENERALE

*Regenerarea* (de la lat. *regeneratio* – reînnoire) prezintă restabilirea (refacerea) elementelor structurale ale țesutului în locul celor distruse. Sub aspect biologic regenerarea este un proces adaptativ, elaborat în cursul evoluției, propriu materiei vii. Fiecare activitate funcțională necesită pierderi de substrat material și restabilirea lui. Prin urmare, la regenerare are loc *autoreproducerea materiei vii*, această autoreproducere reflectând principiul *autoreglării și automatizării funcțiilor vitale* (I.V.Davâdovski, 1969).

Restabilirea regenerativă a structurii se poate produce la diferite niveluri – molecular, subcelular, celular, tisular și organic; la toate nivelurile se urmărește refacerea structurii capabile să îndeplinească o funcție specializată. Regenerarea prevede *restabilirea atât a structurii, cât și a funcției*. Importanța procesului regenerator constă în asigurarea materială a homeostazei.

Restabilirea structurii și funcției se poate face cu ajutorul proceselor hiperplastice și intracelulare. În baza acestui fapt se disting formele celulară și intracelulară de regenerare (Sarkisov D.S., 1977). Pentru *forma celulară* de regenerare este caracteristică multiplicarea celulelor pe cale mitotică și amitotică, pentru forma intracelulară, care poate fi organică și intraorganică – creșterea numărului (hiperplazia) și a dimensiunilor (hipertrofia) ultrastructurilor (nucleului, nucleolilor, mitocondriilor, ribozomilor, complexului lamelar etc.) și a componentelor lor (v.fig.5, 11,15). *Forma intracelulară* de regenerare este *universală*, deoarece este proprie tuturor organelor și țesuturilor. Specializarea funcțională a organelor și țesuturilor în



filo- și ontogenează “a selectat” pentru unele din ele forma celulară de regenerare, pentru altele – cea intracelulară, iar pentru cea de a treia grupă ambele forme în aceeași măsură (tab. 5). Predominarea unei sau altei forme de regenerare în anumite organe și țesuturi este determinată de destinația lor funcțională, specializarea structural-funcțională.

Necesitatea păstrării integrității tegumentelor corpului explică, de ex., predominarea formei celulare de regenerare a epiteliului atât al pielii, cât și a mucoaselor. Funcția specializată a celulei piramidale a creierului, precum și a celulei musculare a inimii, exclude posibilitatea divizării acestor celule și permite a înțelege necesitatea selecției în filo- și ontogenează a regenerării intracelulare ca unica formă de restabilire a acestui substrat.

**T a b e l u l 5. Formele de regenerare în organele și țesuturile mamiferelor (după Sarkisov D.S., 1988)**

Regenerarea celulară	Regenerarea celulară și intracelulară	Regenerarea intracelulară	
		Predominant	Exclusiv
Oasele Epidermul	Ficatul Rinichii	miocardul	celulele ganglionare ale SNC
Mucoasa tractului Gastrointestinal, căilor respiratorii și urinare	Pancreasul Glandele endocrine	Mușchii scheletali	
Țesutul conjunctiv lax Endoteliul Sistemul hematopoietic	Plămâni Mușchii netezi Sistemul nervos vegetativ		
Țesutul limfoid Mezoteliul			

Aceste date contestă concepțiile, care au existat până nu demult, despre pierderea capacității de regenerare de către unele organe și țesuturi ale mamiferelor, despre țesuturi umane care regenerează “rău” și “bine”, despre “legea dependenței inverse” între gradul de diferențiere a țesuturilor și capacitatea lor de regenerare. La ora actuală este stabilit, că în cursul evoluției capacitatea de regenerare în unele țesuturi și organe n-a dispărut, ci a căpătat forme (celulară și intracelulară) corespunzătoare specificității lor structurale și funcționale (Sarkisov D.S., 1977). Așadar, toate țesuturile și organele posedă capacitatea de regenerare, diferă doar formele ei în dependență de specializarea structural-funcțională a țesutului sau organului.

**Morfogeneza** procesului regenerativ este constituită din două faze – de proliferare și diferențiere, delimitate deosebit de bine în forma celulară de regenerare. În f a z a d e p r o l i f e r a r e se multiplică celulele tinere nediferențiate, numite cambiale (de la lat. *cambium* – schimb), *celule-stem* sau *celule-predecesoare*.

Pentru fiecare țesut sunt caracteristice celule cambiale proprii, care se deosebesc prin gradul de activitate proliferativă și specializare; o singură celulă-stem poate fi



predecesorul mai multor tipuri de celule (de ex., celula-stem a sistemului hemato-poietic, țesutului limfoid, unui reprezentanți celulari ai țesutului conjunctiv).

În faza de diferențiere celulele tinere se maturizează, are loc specializarea lor structural-funcțională. Aceeași înlocuire a hiperplaziei ultrastructurilor cu diferențierea (maturizarea) lor stă la baza mecanismului regenerării intra-celulare.

**Reglarea procesului regenerativ.** Printre mecanismele de reglare a regenerării se disting cele umorale, imunologice, nervoase, funcționale.

*Mecanismele umorale* se realizează atât în celulele organelor și țesuturilor alterate (reglatorii intratisulari și intracelulari), cât și în afara limitelor lor (hormoni, poietine, mediatori, factori de creștere etc.). Reglatorii umorali sunt *keilonele* (de la gr. *chalaino* – a slăbi), substanțe capabile să inhibe diviziunea celulelor și sinteza de ADN, ce posedă specificitate tisulară. *Mecanismele imunologice* de reglare sunt legate cu “informația regenerativă”, transmisă de limfocite. În legătură cu aceasta trebuie de menționat, că mecanismele homeostazei imunologice determină și homeostazia structurală. *Mecanismele nervoase* ale proceselor regeneratoare sunt legate, în primul rând, cu funcția trofică a sistemului nervos, iar *mecanismele funcționale* – cu “cerințele” organului, țesutului, apreciate ca stimul pentru regenerare.

Dezvoltarea procesului regenerativ depinde în mare măsură de un șir de condiții sau factori generali și locali. **F a c t o r i g e n e r a l i** sunt vârsta, constituția, caracterul nutriției, starea metabolismului și a hematopoezei, **l o c a l i** – starea inervației, circulației sanguine și limfatice în țesut, activitatea proliferativă a celulelor lor, caracterul procesului patologic.

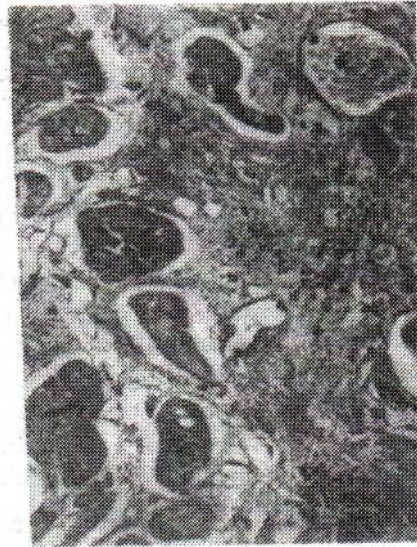
**Clasificarea.** Se cunosc trei varietăți de regenerare: fiziologică, reparatoare și patologică.

*Regenerarea fiziologică* se efectuează în decursul întregii vieți și se caracterizează prin reînnoirea permanentă a celulelor, structurilor fibrilare, substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. Nu există structuri, care nu ar fi supuse regenerării fiziologice. Acolo unde predomină forma celulară de regenerare, are loc reînnoirea celulelor. Astfel se produce schimbul permanent al epitelului tegumentar al pielii și mucoaselor, epitelului secretor al glandelor exocrine, celulelor care acoperă membranele seroase și sinoviale, elementelor celulare ale țesutului conjunctiv, eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor sângelui etc. În țesuturile și organele în care forma celulară de regenerare este sistată, de ex., în inimă, creier, are loc reînnoirea structurilor intracelulare. Pe lângă reînnoirea celulelor și structurilor subcelulare se produce permanent *regenerarea biochimică*, cu alte cuvinte, reînnoirea structurii moleculare a tuturor componentelor corpului.

*Regenerarea reparatoare* sau *de restabilire* se observă în diferite procese patologice, care duc la alterarea celulelor și țesuturilor. Mecanismele regenerării reparatoare și fiziologice sunt unice, regenerarea reparatoare fiind, de fapt, regenerarea fiziologică intensă. Întrucât regenerarea reparatoare este indusă de procese patologice, ea are trăsături morfologice calitativ deosebite de cea fiziologică. Regenerarea reparatoare poate fi completă și incompletă.



**Fig. 81.** Hipertrofie regenerativă a miocardului. La periferia cicatricii se află fibre musculare hipertrofiate.



*Regenerarea completă* sau *restituția* se caracterizează prin substituirea defectului cu țesut identic celui distrus. Ea se dezvoltă cu precădere în țesuturile, în care predomină *regenerarea celulară*. Astfel, în țesutul conjunctiv, oase, piele și membranele mucoase chiar și niște defecte mari ale organului pot fi înlocuite prin divizarea celulelor cu țesut identic celui distrus. În *regenerarea incompletă* sau *substituție* defectul se înlocuiește cu țesut conjunctiv, cicatrice. Substituția este caracteristică pentru organele și țesuturile, unde predomină forma intracelulară de regenerare, sau unde ea se asociază cu regenerarea celulară. Deoarece în regenerare are loc restabilirea structurii, capabile să îndeplinească o funcție specializată, rolul regenerării incomplete constă nu în înlocuirea defectului cu cicatrice, dar în hiperplazia compensatorie a elementelor țesutului specializat restant, masa căruia se mărește, deci se produce *hipertrofia țesutului*.

În *regenerarea incompletă*, adică vindecarea țesutului prin cicatrizare, apare hipertrofia ca manifestare a procesului regenerativ, de aceea ea se numește regenerativă, reflectând astfel sensul biologic al regenerării reparatoare. Hipertrofia regenerativă se poate efectua prin două căi – cu ajutorul hiperplaziei celulelor sau hiperplaziei și hipertrofiei ultrastructurilor celulare, adică hipertrofiei celulelor.

Restabilirea masei inițiale a organului și a funcției lui, mai ales prin *hiperplazia celulelor*, are loc în hiperplazia regenerativă a ficatului, rinichilor, pancreasului, suprarenalelor, plămânilor, splinei ș.a. Hipertrofia regenerativă prin *hiperplazia ultrastructurilor celulare* este caracteristică pentru miocard, creier, adică pentru organele, în care predomină forma intracelulară de regenerare. În miocard, de ex., la periferia cicatricii, care a substituit infarctul, dimensiunile fibrelor musculare se măresc considerabil, adică ele se hipertrofiază în legătură cu hiperplazia elementelor lor subcelulare (fig.81). Ambele căi de hipertrofie regenerativă nu se exclud una pe alta, ci din contra, deseori se completează. Astfel, în hipertrofia regenerativă a ficatului are loc nu numai creșterea numărului de celule în porțiunea organului, păstrată după leziune, dar și în hipertrofia lor, determinată de hiperplazia ultrastructurilor. Nu poate fi exclus faptul că în mușchiul cardiac hipertrofia regenerativă se poate produce nu numai prin hipertrofia fibrelor, dar și prin creșterea numărului de celule musculare componente.

Perioada de restabilire de obicei nu se limitează numai la regenerarea reparatoare în organul alterat. Dacă acțiunea factorului patogen se întrerupe până la moartea celulei, are loc restabilirea treptată a organitelor lezate. Prin urmare, manifestările regenerării reparatoare trebuie lărgite prin includerea proceselor intracelulare de restabilire în



organele distrofiate. Opinia general acceptată despre regenerare numai ca o etapă finală a procesului patologic este puțin întemeiată. Regenerarea reparatoare nu este o r e a c ț i e l o c a l ă , ci generală a organismului, care cuprinde diferite organe, dar se realizează pe deplin doar în unul dintre ele.

Regenerarea patologică vizează cazurile de *tulburare a procesului regenerativ, de dereglare a succedării fazelor de proliferare și diferențiere*. Regenerarea patologică se manifestă prin formarea excesivă sau insuficientă a țesutului regenerativ (*hiper- sau hiporegenerarea*), precum și prin transformarea în cursul regenerării a unui tip de țesut în altul (metaplazia – vezi *Procesele de adaptare și compensare*). Ca exemple pot servi hiperproducția de țesut conjunctiv cu formarea *cheloidului*, regenerarea excesivă a nervilor periferici, formarea excesivă a calusului osos în consolidarea fracturii, vindecarea lentă a plăgilor și metaplazia epitelului în focarul de inflamație cronică. Regenerarea patologică se dezvoltă, de obicei, în cazul tulburării condițiilor generale și locale de regenerare (tulburări de inervație, carență de proteine și vitamine, inflamația cronică ș.a.).

### REGENERAREA UNOR ȚESUTURI ȘI ORGANE

Regenerarea reparatoare a sângelui se deosebește de cea fiziologică în primul rând prin intensitate mai mare. Măduva roșie activă apare în oasele tubulare lungi în locul măduvei osoase grase (transformarea mieloidă a măduvei osoase grase). Celulele adipoase sunt înlocuite de insule de țesut hematopoietic în curs de proliferare, grație cărora conținutul canalului osteomedular devine succulent, de culoare roșie-închisă. Hematopoieza începe în afara măduvei osoase – *hematopoieza extramedulară*. Focare de hematopoieză extramedulară (heterotopică), în urma emigrării celulelor-stem din măduva osoasă, apar în multe organe și țesuturi – splină, ficat, ganglioni limfatici, mucoase, țesutul celuloadipos ș.a.

Regenerarea sângelui poate fi *inhibată considerabil* (de ex., în boala actinică, anemia aplastică, aleucie, agranulocitoză) sau *denaturată* (de ex., în anemia malignă, policitemie, leucoză). Totodată în sânge pătrund elemente figurate imature, funcțional imperfecte, care se distrug rapid. O astfel de regenerare a sângelui este numită *patologică*.

Capacitățile reparatoare ale organelor sistemului hematopoietic și imunocompetent sunt neunivoce. *Măduva osoasă* posedă proprietăți plastice înalte și se poate restabili chiar și în caz de leziuni grave. *Ganglionii limfatici* regenerează bine numai în cazurile când se păstrează legăturile vaselor limfatice aferente și eferente cu țesutul conjunctiv adiacent. Regenerarea țesutului *splinei* în diferite leziuni este de regulă incompletă, țesutul distrus fiind înlocuit cu cicatrice.

*Regenerarea vaselor sanguine și limfatice* se produce în mod diferit, în dependență de calibrul lor.

*Microvasеле* posedă o capacitate mai mare de regenerare, decât vasele mari. Neoformarea microvaselor poate avea loc prin înmugurire sau autogen. La regenerarea vaselor prin *în m u g u r i r e* (fig.82, p.175) în peretele lor apar proeminențe laterale din cauza proliferării intensive a celulelor endoteliale (angioblaștilor). Se formează cordoane de endoteliu în care apar lumene prin care pătrunde sânge sau limfă din vasul "mamă". Alte elemente ale peretelui vascular se formează la diferențierea



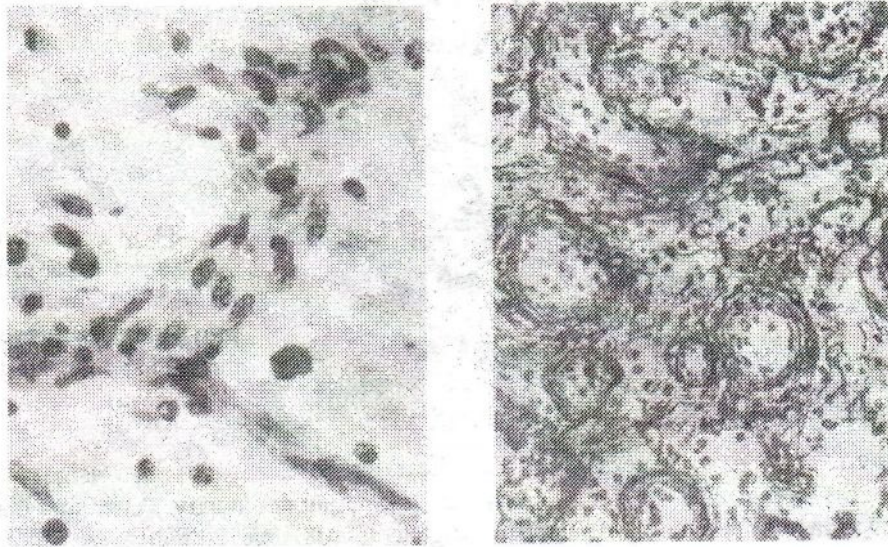


Fig. 82. Regenerarea vaselor prin înmugurire.

Fig. 83. Țesut de granulație. Printre vasele cu pereți subțiri se află celule nediferențiate de țesut conjunctiv și fibre argentine. Impregnare argentică.

endoteliului și a celulelor conjunctive, care înconjoară vasul. În peretele vascular pătrund fibrele nervoase din nervii preexistenți. Neoformarea autogenă a vaselor constă în apariția focarelor de celule nediferențiate în țesutul conjunctiv. În aceste focare apar fisuri, în care se deschid capilarele preexistente și se revarsă sânge. Celulele tinere ale țesutului conjunctiv, diferențiindu-se formează învelișul endotelial și alte elemente ale peretelui vasului.

Vasele mari nu posedă proprietăți plastice suficiente, din care cauză la alterarea pereților lor se restabilește doar structura tunicii interne, învelișul ei endotelial; elementele tunicilor medii și externe de obicei sunt înlocuite cu țesut conjunctiv, ceea ce duce deseori la îngustarea sau obliterarea lumenului vasului.

Regenerarea țesutului conjunctiv începe cu proliferarea elementelor mezenchimale tinere și neoformarea microvaselor. Se formează țesut conjunctiv tânăr, bogat în celule și vase, cu pereți subțiri, care are un aspect caracteristic. Este un țesut succulent roșu-închis, cu suprafața granuloasă, de unde și denumirea lui de țesut de granulație. Granulele reprezintă ansele vaselor neoformate cu pereți subțiri, care proemină la suprafață și constituie baza țesutului de granulație. Printre vase sunt multe celule limfocitoide ale țesutului conjunctiv nediferențiate, leucocite, plasmocite și labrocite (fig.83). Ulterior are loc maturizarea țesutului de granulație grație diferențierii elementelor celulare, structurilor fibrilare, precum și a vaselor. Numărul elementelor hematogene se micșorează, iar al fibroblaștilor crește. Datorită sintezei colagenului de către fibroblaști în spațiile intercelulare se formează fibre argirofile (v.fig.83), iar





**Fig. 84.** Consolidare primară a fragmentelor osoase. Calus osos intermediar (e arătat prin săgeți), care unește fragmentele osului (după G.I. Lavrișceva).

ulterior *colagene*. Sinteza glicozaminglicanilor de către fibroblaști asigură formarea substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. Pe măsura maturizării fibroblaștilor numărul de fibre colagene crește, ele grupându-se în fascicule; concomitent se micșorează numărul de vase, are loc diferențierea lor în artere și vene. Maturizarea țesutului de granulație se termină cu formarea *țesutului cicatriceal macrofibrilar*.

Neoformarea țesutului conjunctiv are loc nu numai în cazul lezării lui, dar și în regenerarea incompletă a altor țesuturi, precum și în organizarea (incapsulare), vindecarea plăgilor, inflamația productivă.

Maturizarea țesutului de granulație poate avea și unele *devieri*. Inflamația, care se dezvoltă în țesutul de granulație, duce la reținerea maturizării lui, iar activitatea sintetică exagerată a fibroblaștilor – la formarea excesivă a fibrelor colagene cu hialinoza lor ulterioară pronunțată. În astfel de cazuri apare țesut cicatriceal sub formă de formațiune pseudotumorală de culoare albastruie-roșie, care proemină pe suprafața pielii sub formă de cheloid. Cicatricile cheloidiene se formează după diferite leziuni traumatiche ale pielii, îndeosebi după arsuri.

*Regenerarea țesutului adipos* se produce prin neoformarea celulelor conjunctive, care se transformă în celule adipoase (adipozocite) pe calea acumulării de lipide în citoplasmă. Celulele adipoase se dispun în lobuli, printre care se găsesc septuri fibroconjunctive cu vase și nervi. Țesutul adipos poate regenera și din resturi de citoplasmă ale celulelor adipoase, care conțin nucleu.

*Regenerarea țesutului osos în fracturile oaselor* depinde de gradul de distrucție a osului, poziția corectă a fragmentelor osoase, condițiile locale (starea circulației sanguine, inflamația etc.). În fractura osoasă necomplicată, când fragmentele osoase sunt imobile, se poate produce *consolidarea primară a oaselor* (fig.84). Ea debutează cu pătrunderea între fragmentele osoase din regiunea defectului și a hematomului a elementelor mezenchimale tinere și a vaselor. Apare așa-numitul *calus fibros preliminar*, în care imediat începe formarea osului datorită activării și proliferării osteoblaștilor în zona lezării, mai întâi de toate în periost și endost. În țesutul fibroreticular osteogen apar trabecule osoase slab calcificate, numărul cărora crește. Se formează *calusul osos preliminar*. Ulterior el se maturizează și se transformă în țesut



osos lamelar matur – așa se formează *calusul osos definitiv*, care după structură se deosebește de țesutul osos doar prin poziția haotică a trabeculelor osoase. Când osul începe să-și îndeplinească funcția și apare sarcina statică, țesutul neformat este supus restructurării cu ajutorul osteoclaștilor și osteoblaștilor, apare măduva osoasă, se restabilește vascularizarea și inervația. În cazul dereglării condițiilor locale de regenerare a oaselor (tulburări de circulație sanguină), mobilității fragmentelor, fracturilor diafizare extinse are loc *consolidarea osoasă secundară* (fig.85, p.178). Pentru această variantă de consolidare osoasă este caracteristică formarea între fragmentele osoase inițial a țesutului cartilajinos, în baza căruia se formează apoi țesutul osos. Din această cauză în consolidarea osoasă secundară mai întâi se formează *calusul osteo-cartilajinos preliminar*, care cu timpul se transformă în os matur. Consolidarea osoasă secundară are o durată mai mare decât cea primară și se întâlnește mult mai frecvent.

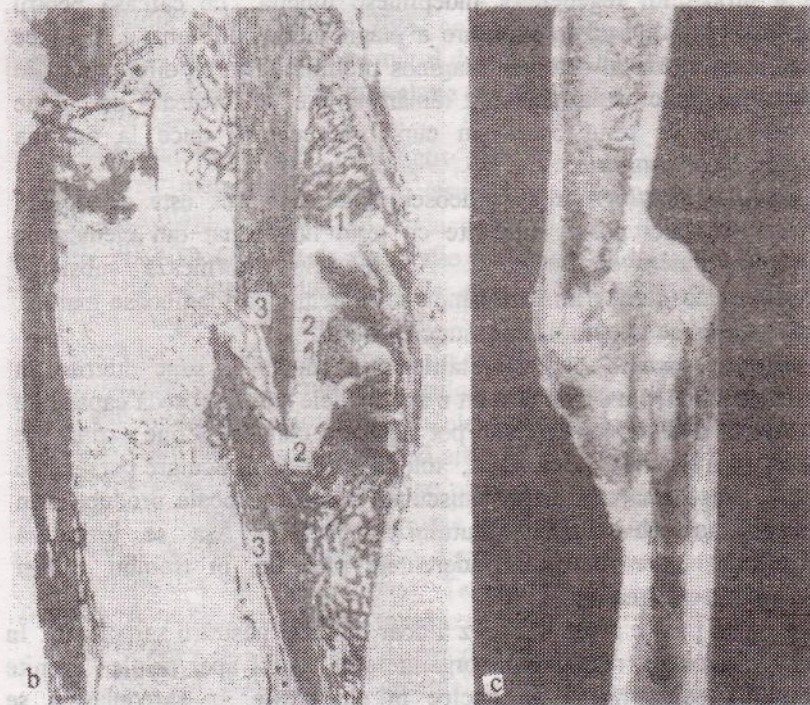
În condiții nefavorabile regenerarea țesutului osos se poate deregla. Astfel, în cazul infectării răni regenerarea osului încetinește. Eschilele osoase, care în evoluția normală a procesului regenerativ îndeplinesc funcția de carcasă pentru țesutul osos neformat, în condiții de supurare a plăgii mențin inflamația, ceea ce inhibă regenerarea. Uneori calusul osteo-cartilajinos preliminar nu se diferențiază în osos. În aceste cazuri capetele osului fracturat rămân mobile, se formează articulație falsă. Producția excesivă de țesut osos în cursul regenerării duce la apariția excrescențelor osoase – a *exostozelelor*.

*Regenerarea țesutului cartilajinos* spre deosebire de cel osos este de obicei, incompletă, doar defecte mici pot fi înlocuite cu țesut neformat din elementele cambiale ale pericondrului – *condroblaști*. Aceste celule formează substanța fundamentală a cartilajului, ulterior transformându-se în celule cartilajinoase mature. Defecte mari ale cartilajului se înlocuiesc cu țesut cicatriceal.

*Regenerarea țesutului muscular*, posibilitățile și formele ei sunt diferite în dependență de tipul țesutului. *Mușchii netezi*, celulele cărora posedă capacitate de mitoză și amitoză, în defecte neînsemnate pot regenera complet. Zone extinse de leziune ale mușchilor se înlocuiesc cu cicatrice, totodată fibrele musculare persistente se supun hipertrofiei. Neformarea fibrelor musculare netede se poate produce prin transformarea (metaplazia) elementelor țesutului conjunctiv. Așa se formează fasciculele de fibre musculare netede în aderențele pleurale, în trombii supuși organizării, în vase la diferențierea lor.

*Mușchii striati* regeneratează doar în cazul păstrării sarcolemei. În interiorul tubilor din sarcolemă regenerează organitele ei, astfel apar celule numite *mioblaști*. Ele se alungesc, numărul de nucleu în ele crește, în sarcoplasmă se diferențiază miofibrilele, și tubii sarcolemei se transformă în fibre musculare striate. Regenerarea mușchilor striati poate fi legată cu *celulele-satețiți*, care se localizează sub sarcolemă, adică în interiorul fibrei musculare, și sunt cambiale. În caz de traumă celulele-satețiți încep să se divizeze intens, ulterior se supun diferențierii și asigură restabilirea fibrelor musculare. Dacă la lezarea mușchiului integritatea fibrelor este alterată, atunci la capetele rupturilor apar proeminențe balonice numite *muguri musculari*, care conțin un număr mare de nucleu. Continuitatea fibrelor însă nu se restabilește. Locul rupturii se umple cu țesut de granulație, care se transformă în cicatrice (*calus muscular*). Regenerarea *mușchului cardiac* în caz de leziune,





**Fig. 85.** Consolidare secundară a fragmentelor osoase (după G.I. Lavrișeva).

a – calus osteo-condral periostal; porțiune de țesut osos printre cel cartilagin (imagine microscopică); b – calus osteo-condral periostal (histotopogramă peste 2 luni după operație); 1 – partea osoasă; 2 – partea cartilaginoasă; 3 – fragmente de os; c – calus periostal, care unește fragmentele deplasate ale osului.



**Fig. 86.** Regenerarea epiteliului pe fundul ulcerului gastric cronic.

ca și în lezarea musculaturii striate, sfârșite cu cicatrizarea defectului. Dar în fibrele musculare rămase intacte are loc hiperplazia intensă a ultrastructurilor, ceea ce duce la hipertrofia fibrelor și restabilirea funcției organului (v.fig.81).

*Regenerarea epiteliului* se efectuează în majoritatea cazurilor destul de complet, deoarece el posedă o capacitate regenerativă înaltă. Deosebit de bine regenerează epiteliul tegumentar. Restabilirea epiteliului pavimentos pluristratificat în curs de cornificare este posibilă chiar și în defecte mari ale pielii. La regenerarea epiteliului în marginile defectului are loc multiplicarea intensă a celulelor stratului germinativ (cambial), de creștere (malpighian). Celulele epiteliale formate la început acoperă defectul într-un strat. Ulterior epiteliul devine pluristratificat, celulele lui se diferențiază și el capătă trăsături de epitelii ce include straturile de creștere, granular lucios (pe tălpi și suprafața palmară a mâinilor) și cornos. La dereglarea regenerării epiteliului pielii apar ulceratii cu evoluție torpidă, ce pot da naștere cancerului pielii.

Epiteliul tegumentar al mucoaselor (epitelii pavimentos pluristratificat necornificat, tranzițional, prismatic unistratificat și ciliar pluristratificat) regenerează în același mod ca și epiteliul pavimentos pluristratificat cornificat. Defectul mucoasei se restabilește prin proliferarea celulelor, care tapetează criptele și ducturile excretoare ale glandelor. Celulele aplatizate nediferențiate ale epiteliului la început acoperă defectul cu un strat subțire (fig.86), apoi ele capătă forma caracteristică a structurilor celulare ale învelișului epitelial respectiv. Paralel se restabilesc parțial sau total și glandele mucoasei (de ex., glandele tubulare ale intestinului, glandele endometrului).

*Regenerarea mezoteliului* peritoneului, pleurei și sacului pericardic se produce prin divizarea celulelor persistente. Pe suprafața defectului apar celule cubice relativ mari, care ulterior se aplatizează. În defecte neînsemnate învelișul mezotelial se restabilește rapid și complet.

Restabilirea epiteliului tegumentar și a mezoteliului depinde de starea țesutului conjunctiv subiacent, deoarece epitelizarea oricărui defect este posibilă doar după umplerea lui cu țesut de granulație.

*Regenerarea epiteliului specializat al organelor* (ficatului, pancreasului, rinichilor, glandelor cu secreție internă, alveolelor pulmonare) se efectuează după tipul de hipertrofie regenerativă: în zonele lezate țesutul se înlocuiește cu cicatrice, iar la periferia ei are loc hiperplazia și hipertrofia celulelor parenchimatoase. În f i c a t zona





de necroză totdeauna este supusă cicatrizării, iar în cealaltă parte a organului are loc neoformarea intensă a celulelor, precum și hiperplazia structurilor intracelulare, însoțită de hipertrofia lor. Astfel masa și funcția inițială a organului se restabilesc rapid. Capacitățile regenerative sunt aproape nelimitate. În p a n c r e a s procesele de regenerare sunt bine pronunțate atât în porțiunile exocrine, cât și în insulele pancreatice, și anume epiteliul glandelor exocrine devine sursa de restabilire a insulelor. În r i n i c h i în caz de necroză a epiteliului tubilor multiplicarea nefrocitelor persistente și restabilirea tubilor, are loc numai în cazul păstrării membranei bazale a tubilor. Dacă ea este distrusă (tubulorexis) epiteliul nu se restabilește și tubul se înlocuiește cu țesut conjunctiv. Epiteliul tubular mortificat nu se restabilește și atunci când concomitent cu tubul se distruge și glomerulul vascular. În acest caz în locul nefronului distrus proliferază țesut conjunctiv cicatricial, iar nefronii adiacenți sunt supuși hipertrofiei regenerative. În glandele cu secreție internă procesele de restabilire se manifestă la fel prin regenerare incompletă. În p l ă m â n i, după înlăturarea unor lobi aparte, în porțiunea restantă are loc hipertrofia elementelor tisulare. Regenerarea epiteliului specializat al organelor poate decurge atipic, ceea ce duce la proliferarea țesutului conjunctiv, restructurarea morfologică și deformarea organului, semne caracteristice cirozei (ciroza ficatului, nefrociroza, pneumociroza).

*Regenerarea diferitelor porțiuni ale sistemului nervos se produce neunivoc. În creier și măduva spinării nu are loc neoformarea celulelor ganglionare și în cazul distrugerii lor restabilirea funcției este posibilă doar la regenerarea intracelulară a celulelor persistente. Neurogliei, îndeosebi microgliei, îi este caracteristică forma celulară de regenerare, din această cauză defectele țesutului creierului și măduvei spinării se umplu de obicei cu celule proliferante ale neurogliei, apar așa-numitele cicatrice gliale. La lezarea nodulilor vegetativi pe lângă hiperplazia ultrastructurilor celulei are loc și neoformarea lor. În cazul tulburării integrității nervului periferic regenerarea are loc pe contul segmentului central, care a păstrat legătura cu celula, în timp ce segmentul periferic moare. Celulele proliferante ale membranei schwaniene a segmentului mort al nervului se dispun de-a lungul lui și formează o teacă, așa-numitul cordon Bungner, în care pătrund axonii regeneratori ai segmentului proximal. Regenerarea fibrelor nervoase sfârșește cu mielinizarea lor și restabilirea terminațiilor nervoase. Hiperplazia regeneratoare a r e c e p t o r i l o r, mecanismelor sinaptice pericelulare și a efectorilor uneori este însoțită de hipertrofia aparatelor lor terminale. Dacă regenerarea nervului este dereglată de o anumită cauză (deplasarea considerabilă a fragmentelor nervului, dezvoltarea procesului inflamator), atunci pe locul rupturii se formează o cicatrice, în care se amplasează haotic axonii regeneratori ai segmentului proximal al nervului. Proliferări identice apar la capetele nervilor secționați în bonturile extremităților după amputarea lor. Astfel de proliferări, formate din fibre nervoase și țesut fibros, se numesc *nevroame de amputație*.*

## VINDECAREA PLĂGILOR

Vindecarea plăgilor evoluează după legitățile regenerării reparatoare. Ritmurile vindecării plăgilor, consecințele ei depind de gradul și profunzimea leziunii traumatice, particularitățile structurii organului, starea generală a organismului, metodele de



tratament aplicate. După I.V. Davâdovski se disting următoarele variante de vindecare a plăgilor: 1) închiderea nemijlocită a defectului învelișului epitelial; 2) vindecarea sub crustă; 3) vindecarea plăgii per primam intentionem; 4) vindecarea plăgii per secundam intentionem sau vindecarea prin supurație.

*Închiderea nemijlocită a defectului învelișului epitelial* este cea mai simplă vindecare, care constă în extinderea epiteliului peste defectul superficial și închiderea lui cu un strat epitelial. *Vindecarea sub crustă*, care se observă pe corneea, mucoase se referă la defecte mici, pe suprafața cărora apare în scurt timp o coajă din sânge coagulat și limfă, care se usucă (crustă); epidermul se restabilește sub crustă, care se desprinde peste 3-5 zile după traumă.

*Vindecarea per primam intentionem* se observă în plăgile cu lezarea nu numai a pielii, dar și a țesutului subiacent, marginile plăgilor fiind drepte. Plaga se umple cu sânge revărsat, ceea ce protejează marginile ei de deshidratare și infecție. Sub acțiunea fermenților proteolitici ai neutrofilelor se produce liza parțială a cheagului de sânge, detritusului tisular. Neutrofilele mor, în locul lor vin macrofagii, care fagocitează eritrocitele, resturile de țesut distrus; în marginile plăgii se depistează hemosiderină. O parte din conținutul plăgii se elimină de sine stătător în prima zi a traumei împreună cu exsudatul sau la toaleta plăgii – e p u r a r e a p r i m a r ă. Peste 2-3 zile în marginile plăgii apar fibroblaști și capilare neoformate, care cresc unele în întâmpinarea altora, formând *țesut de granulație*, grosimea căruia în vindecarea per primam intentionem nu atinge dimensiuni mari. Peste 10-15 zile el se maturizează complet, defectul de plagă se epitelizează și plaga se vindecă printr-o cicatrice fină. În plaga chirurgicală vindecarea per primam intentionem se accelerează în legătură cu faptul că marginile ei sunt apropiate prin fire de mătase sau catgut, în jurul lor acumulându-se celule gigante de corpi străini care le absorb și nu împiedică vindecarea.

*Vindecarea per secundam intentionem sau vindecarea prin supurație* (sau vindecarea prin granulare – per granulationem) se observă de obicei în leziuni traumatiche vaste, însoțite de strivirea și necroza țesuturilor, pătrunderea în plagă a corpi străini, microbilor. În plagă apar hemoragii, edem traumatic al marginilor, semne de *inflamație purulentă* de demarcație la hotarul cu țesutul mortificat, liza maselor necrotice. În decursul a 5-6 zile se produce detașarea maselor necrotice – e p u r a r e a s e c u n d a r ă a plăgii și în marginile ei începe să se dezvolte țesut de granulație. *Țesutul de granulație*, care umple plaga, este constituit din 6 straturi care trec unul în altul (Anicikov N.N., 1951): superficial leucocitar-necrotic; stratul superficial de anse vasculare; stratul de vase verticale; stratul în curs de maturizare; stratul de fibroblaști dispuși orizontal; stratul fibros. Maturizarea țesutului de granulație în cursul vindecării plăgilor per secundam intentionem este însoțită de regenerarea epiteliului. Însă în această variantă de vindecare a plăgii pe locul ei totdeauna se formează cicatrice.

## PROCESELE DE ADAPTARE ȘI COMPENSARE

Capacitatea organismului de a se adapta la condițiile modificate ale mediului ambiant s-a dezvoltat în filo- și ontogeneză.



*Adaptarea* este o noțiune biologică largă, care reunește toate procesele de activitate vitală, datorită cărora se efectuează interrelațiile organismului cu mediul ambiant. Adaptarea este orientată spre păstrarea speciei, de aceea include atât starea de sănătate cât și de boală. *Compensarea* este o manifestare particulară a adaptării pentru corecția tulburărilor funcției în afecțiuni, pentru "autoconservare" în situație critică. În legătură cu aceasta relațiile compensatorii sunt individuale și situaționale. După cum se vede adaptarea și compensarea după esența și conținutul lor sunt procese diferite. Totuși, un șir de patologii le reunesc sub denumirea de procese compensator-adaptative. Cu aceasta este greu să fii de acord.

## ADAPTAREA

Adaptarea în patologie poate să reflecte diferite stări funcționale: solicitarea funcțională, hipofuncția sau denaturarea funcției țesutului (organului). Se poate manifesta prin diferite procese patologice: 1) atrofie; 2) hipertrofie (hiperplazia); 3) organizare; 4) restructurarea țesuturilor; 5) metaplazie; 6) displazie.

1. **Atrofia** (a – negare, gr. *trophe* – hrănire) prezintă micșorarea intravitală a volumului celulelor, țesuturilor, organelor, însoțită de reducerea sau abolirea funcției lor.

Nu orice micșorare a organului se raportează la atrofie. Din cauza unor tulburări ontogenetice organul poate lipsi totalmente – *agenesia*, păstră aspectul de primordiu – *aplazia*, și poate rămâne subdezvoltat – *hipoplazia*. Micșorarea tuturor organelor și dezvoltarea incompletă generală a tuturor sistemelor organismului este numită *nanism*.

Atrofia se subîmparte în fiziologică și patologică.

*Atrofia fiziologică* se observă pe tot parcursul vieții omului. Astfel, după naștere se atrofiază și se obliterează arterele ombilicale, ductul arterial (Botallo); la persoanele de vârstă înaintată se atrofiază glandele sexuale, la bătrâni – oasele, cartilajele intervertebrale etc.

*Atrofia patologică* este condiționată de diferite cauze, dintre care mai importante sunt alimentația insuficientă, tulburări de circulație sanguină, activitatea glandelor endocrine, sistemului nervos central și periferic, intoxicații. Atrofia patologică este un proces reversibil. După înlăturarea cauzei, care a provocat atrofia, dacă ea n-a atins un grad înalt, este posibilă restabilirea completă a structurii și funcției organului.

Atrofia patologică poate avea caracter general și local.

*Atrofia generală sau cașexia* se întâlnește sub formă de cașexie alimentară (în inaniție sau tulburarea asimilării alimentelor); *cașexia canceroasă* (de la gr. *kakos* – rău, *hexis* – stare); *cașexia hipofizară* (boala Simmonds în leziuni ale hipofizei); *cașexia cerebrală* (leziuni ale hipotalamusului); *cașexia în alte afecțiuni* (infecții cronice așa ca tuberculoza, bruceloza, dizenteria cronică ș.a.).

**A s p e c t u l e x t e r i o r** al pacienților în cașexie este caracteristic. Se observă slăbire pronunțată, lipsa țesutului celuloadipos subcutanat; acolo unde se păstrează are colorație brună (acumularea pigmentului lipocrom). Mușchii sunt atrofiați, pielea uscată, flască. Organele interne sunt micșorate în dimensiuni. În ficat și miocard se observă semne de *atrofie brună* (acumularea pigmentului lipofuscina în celule). În glandele endocrine au loc modificări atroifice și distrofice de grad diferit în dependență



de cauza cașexiei. În cortexul cerebral se depistează zone de celule nervoase necrozate. Se dezvoltă osteoporoza.

*Atrofia locală* apare din diferite cauze. Se disting următoarele varietăți ale ei:

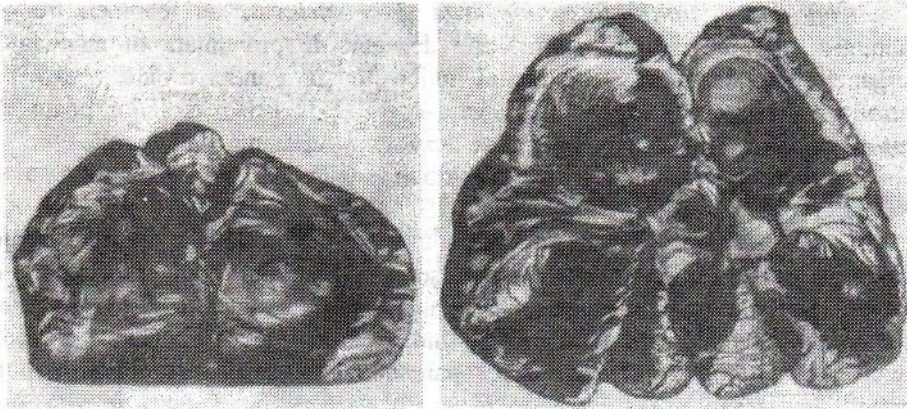


Fig. 87. Hidrocefalie.

disfuncțională, cauzată de vascularizarea insuficientă; de compresiune; neurotică; sub acțiunea factorilor fizici și chimici.

*Atrofia disfuncțională (atrofia prin inactivitate)* se dezvoltă în hipofuncția organului, de exemplu, atrofia mușchilor în fracturile oaselor, afecțiunile articulațiilor, care limitează mișcările; nervului optic după înlăturarea ochiului; marginilor alveolei dentare lipsite de dinte. Intensitatea metabolismului în astfel de țesuturi este redusă, ele fiind subalimentate cu sânge și substanțe nutritive.

*Atrofia cauzată de vascularizarea insuficientă* se dezvoltă din cauza îngustării arterelor, care irigă organul dat. Afluxul insuficient de sânge provoacă hipoxie, care induce reducerea activității elementelor parenchimotoase, micșorarea dimensiunilor celulelor. Un atare proces se observă în miocard, când în legătură cu ateroscleroza progresivă a arterelor coronariene apare atrofia cardiomiocitelor și cardioscleroză difuză; în scleroza vaselor renale se dezvoltă atrofia și ratatinarea rinichilor.

*Atrofia cauzată de compresiune* se dezvoltă chiar și în organele constituite din țesuturi dure. În caz de presiune îndelungată apar tulburări ale integrității țesutului (uzură), de ex., în corpurile vertebrelor, în stern în urma presiunii anevrismului. Atrofia prin compresiune apare în rinichi în cazul dereglării refluxului urinei. Urina dilată lumenul bazinetului, comprimă țesutul rinichiului, care se transformă într-un sac cu pereții subțiri, deci are loc **h i d r o n e f r o z a**. La dereglarea refluxului lichidului cefalorahidian se dilată ventriculele și se înregistrează atrofia țesutului cerebral – *hidrocefalie* (fig.87). Atrofia prin compresiune este indusă de hipoxie, generată de aflux insuficient de sânge către celule.

*Atrofia neurotică* este condiționată de tulburările legăturii organului cu sistemul nervos, cauzate de distrugerea conductorilor nervoși. Această variantă de atrofie se întâlnește cel mai des în mușchii striaiți în urma necrozei neuronilor motori ai coarnelor anterioare ale măduvei spinării sau trunchiurilor nervoase, care se referă la mușchii dați (în poliomielită, inflamația nervului facial).



Mușchii striati se atrofiază neuniform, totodată înregistrându-se o proliferare intensă a țesutului conjunctiv și adipos intermuscular; masa țesutului poate înregistra în acest caz o creștere (*hipertrofie falsă*).

*Atrofia sub acțiunea factorilor fizici și chimici* este un fenomen frecvent. La acțiunea energiei radiante atrofia este deosebit de pronunțată în măduva osoasă, organele genitale. Iodul și tiouracilul inhibă funcția glandei tiroide, ceea ce duce la atrofia ei. În cazul folosirii îndelungate a ACTH, corticosteroidilor poate să apară atrofia corticalei suprarenalelor și să se dezvolte insuficiența suprarenală.

O variantă particulară a atrofiei adaptative este *involuția acută a timusului* (vezi *Procesele imunopatologice*).

*Aspectul exterior al organului în atrofia locală* este diferit. În majoritatea cazurilor dimensiunile organului se micșorează. Suprafața lui este netedă (*atrofie netedă*), iar a unor organe, de ex. rinichii, ficatul, capătă aspect granular sau rugos (*atrofia granulară*). În hidronefroză, hidrocefalie, hipertrofia falsă organele sunt mărite, însă nu datorită elementelor parenchimotoase, ci acumulării de lichid sau proliferării țesutului celuloadipos. Uneori acest țesut proliferază în jurul organului atrofiat, de ex. a rinichiului.

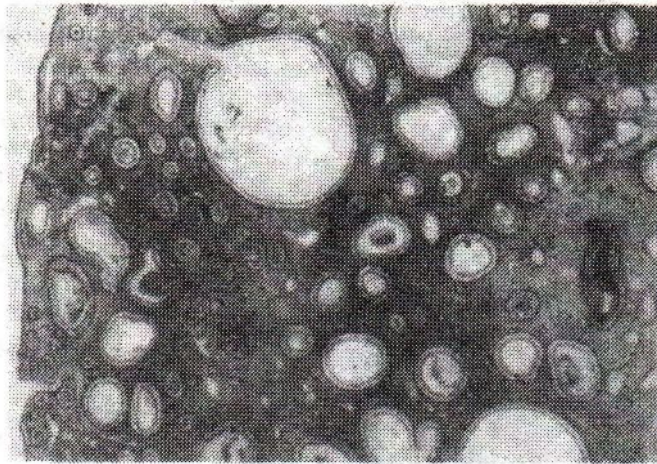
*Importanța atrofiei pentru organism* este determinată de gradul micșorării organului și a reducerii funcției lui. Dacă atrofia și scleroza nu au atins un grad înalt, atunci după înlăturarea cauzei, care a provocat atrofia, este posibilă restabilirea structurii și funcției organului. În anumite condiții organul atrofiat ulterior poate fi supus chiar și hipertrofiei. Modificările atrofice avansate sunt ireversibile. De ex., în experiențele pe șobolani s-a stabilit (Kogan A.H., Serov V.V., 1983), că în stenoza arterei unui rinichi are loc atrofia rinichiului respectiv, dar dacă după aceasta se îngustează și mai mult lumenul arterei rinichiului contralateral, atunci rinichiul supus atrofiei se hipertrofiază.

**Hipertrofia (hiperplazia)** (de la gr. *hyper* – excesiv, *trophe* – hrănire) prezintă creșterea volumului celulei, țesutului, organului datorită multiplicării celulelor sau creșterii numărului și dimensiunilor ultrastructurilor intracelulare. Hipertrofia poate avea caracter adaptativ. Se cunosc două varietăți de hipertrofie adaptativă: hipertrofia (hiperplazia) neuroumorală și proliferările hipertrofice.

*Hipertrofia (hiperplazia) neuroumorală* apare în urma tulburării funcției glandelor endocrine (hipertrofia și hiperplazia hormonală sau corelativă). Prototip fiziologic al unor astfel de hipertrofii și hiperplazii, care indiscutabil au un rol adaptativ, poate servi hipertrofia uterului și a glandelor mamare în sarcină și lactație. Disfuncția ovarelor induce în mucoasa uterină hiperplazia glandelor, uneori cu dilatarea chistică a lumenului lor, așa-numita *hiperplazia glandulo-chistică a endometrului* (fig.88, p.185), însoțită de hemoragii uterine neregulate. Procesele atrofice în testicule generează hiperplazia lobulilor glandulari ai glandei mamare la bărbați ceea ce duce la mărirea dimensiunilor întregii glande – *ginecomastia* (de la gr. *gyne* – femeie, *mastos* – mamelă). Hiperfuncția lobului anterior al hipofizei, care apare de obicei în caz de adenom, este însoțită de mărirea organelor și a părților proeminente ale scheletului – se dezvoltă *acromegalia* (de la gr. *akros* – periferic, proeminent, *megalos* – mare). Hipertrofia și hiperplazia corelativă, care apar ca reacții la oarecare stimul hormonal-dependent, reprezintă deseori bază a procesului tumoral.



*Proliferările hipertrofice*, care duc la mărirea dimensiunilor țesuturilor și organelor, sunt generate de diferite cauze. Se întâlnesc frecvent în inflamația cronică (de ex., pe



**Fig. 88.** Hiperplazie glandulo-chistică a endometrului.

mucoase cu formarea de polipi), în tulburări de circulație limfatică în membrele inferioare și stază limfatică, care facilitează proliferarea țesutului conjunctiv (dezvoltarea elefantiazisului). Proliferarea hipertrofică a țesutului adipos și conjunctiv apare în atrofia parțială sau totală a organului (hipertrofie falsă). Astfel, în atrofia mușchilor printre fibrele lor proliferază țesut adipos, în atrofia rinichiului se intensifică proliferarea țesutului conjunctiv în jurul lui; în atrofia creierului se îngroașă oasele craniului; în cazul scăderii presiunii în vase are loc proliferarea intimei lor.

Toate procesele enumerate de proliferare hipertrofică a țesutului de suport, care umple locul ocupat de un organ sau țesut, poartă denumirea de *hipertrofie ex vacuum* (de la lat. *vacuum* – gol).

**Organizarea.** Organizarea, în calitate de manifestare a adaptării, prezintă înlocuirea unei zone de necroză sau a trombului cu țesut conjunctiv, precum și încapsularea.

Substituirea zonei de necroză sau a masei trombotice cu țesut conjunctiv (organizarea propriu-zisă) are loc în cazurile când masele respective se supun resorbției și concomitent în ele proliferază țesut conjunctiv tânăr, care ulterior se transformă în cicatriceal (fig. 89). În caz de încapsulare masele necrozate, paraziții animalii, corpii străini nu se resorb, dar se concresec cu țesut conjunctiv, delimitându-se astfel de cealaltă parte a organului prin capsulă. Masele de necroză se pot impregna cu calciu, formând *petrificate*. Uneori în straturile interne ale capsulei prin metaplazie are loc formarea osului. În țesutul de granulație în jurul corpurilor străini și paraziților animalii se pot forma celule gigante polinucleate (celule gigante de corpi străini), capabile de a fagocita corpi străini (vezi *Inflamația proliferativă productivă*).

**Restructurarea țesuturilor.** La baza restructurării adaptative a țesuturilor stau hiperplazia, regenerarea și acomodarea. Exemplu de restructurare poate servi apariția *circulației colaterale*, în urma tulburării circulației sângelui în vasele magistrale. În acest caz se produce dilatarea lumenului venelor și arterelor, care pornesc de la vasul magistral afectat, îngroșarea pereților din cauza hipertrofiei fibrelor musculare și neoformării fibrelor elastice. Structura vaselor mici capătă caracterul vaselor mai mari.



Restructurarea substanței spongioase în oase se observă în cazul schimbării direcției presiunii asupra osului (de ex., după fractură, în rahitism, afecțiuni articulare). Restructurarea se întâlnește în unele țesuturi în cazul modificării condițiilor lor de exi-



Fig. 89. Organizarea și canalizarea trombului în venă.

stență. De ex., în plămâni în zonele de atelectazie, epiteliul alveolar aplatizat capătă formă cubică în legătură cu întreruperea accesului aerului. Nefroteliul, care acoperă cavitatea capsulei glomerulului renal, în cazul inactivării lui devine cubic. Astfel de modificări ale epiteliului se numesc *acomodare histologică* (Abrikosov A.I., 1943).

**Metaplazia** (de la gr. *metaplasso* – a transforma) prezintă trecerea unui tip de țesut în alt tip, înrudit cu el. Metaplazia se întâlnește mai frecvent în epitelii și țesutul conjunctiv. Trecerea unui țesut în altul se observă strict în

limitele unei foițe embrionare și se dezvoltă în cazul proliferării celulelor tinere (de ex., în regenerare, tumori). Metaplazia apare întotdeauna în legătură cu proliferarea precedentă a celulelor nediferențiate, adică este indirectă. Nu trebuie de interpretat ca metaplazie heterotopia și heteroplazia, când epiteliul apare într-un loc neobișnuit în urma viciului de dezvoltare.

Metaplazia epitelială se manifestă cel mai frecvent la trecerea epitelului prismatic în pavimentos cornificat (*metaplazie epidermală sau pavimentoasă*), fenomen întâlnit în căile respiratorii în inflamația cronică, în insuficiența vitaminei A (fig. 90), în pancreas, prostată, glandele mamară și tiroidă, în epididim în inflamație și acțiuni hormonale. Metaplazia începe cu multiplicarea celulelor cambiale, care se diferențiază nu în direcția epitelului prismatic, ci a celui pavimentos pluristratificat.

Trecerea epitelului pavimentos pluristratificat necornificat în cilindric poartă denumirea de *prozoplazie*. Este posibilă metaplazia epitelului stomacului în epitelii intestinale (*metaplazia intestinală sau enterolizarea* mucoasei stomacului), precum și metaplazia epitelului intestinului în epitelii gastrice (*metaplazia gastrică* a mucoasei intestinale).

Metaplazia epitelului poate servi ca punct de pornire pentru dezvoltarea unei tumori canceroase.

Metaplazia țesutului conjunctiv cu formarea cartilajului sau osului se întâlnește în cicatrice, în peretele aortei (în ateroscleroză), în stroma mușchilor, în capsula focarelor vindecate de tuberculoză primară, în stroma tumorilor. În toate aceste cazuri formarea țesutului cartilagos sau osos este precedată de proliferarea intensă a celulelor tinere ale țesutului conjunctiv, care se diferențiază înspre condro- și osteoblaști.

O variantă particulară a metaplaziei este *metaplazia mieloidă* a splinei, ganglionilor limfatici, apariția focarelor de *hematopoieză extramedulară* (vezi *Regenerarea*).



**Displazia.** Termenul displazie, care indică un proces adaptativ deosebit, este acceptat în oncomorfologie. El include tulburări pronunțate ale proliferării și diferențierii epitelului cu dezvoltarea atipiei celulare și dereglării histoarhitectonicii. Atipia celulară se manifestă prin mărimea și forma variată a celulelor, creșterea dimensiunilor nucleelor și hiperchromia lor, creșterea numărului mitozelor, apariția mitozelor atipice (vezi *Patologia celulei*). Dereglările histoarhitectonicii în displazie se manifestă prin pierderea polarității epitelului,

**Fig. 90.** Metaplazia epitelului prismatic în epiteliu pavimentos.

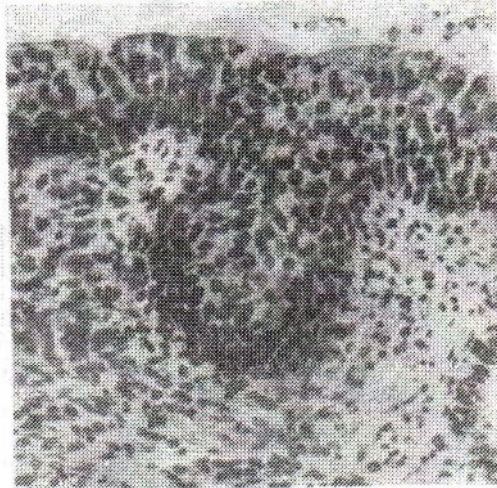
uneori și trăsăturilor caracteristice pentru țesutul sau organul dat (pierderea histo- sau organospecificității epitelului). Totuși membrana bazală nu este alterată. Deci, displazia este o noțiune tisulară și nu celulară.

În conformitate cu gradul proliferării și intensității atipiei celulare și tisulare se disting trei stadii de displazie: I – ușoară (mică); II – moderată (medie); III – gravă (considerabilă).

Displazia se întâlnește în special în procese inflamatorii și regenerative, reflectând tulburările proliferării și diferențierii celulelor. Stadiile ei inițiale (I – II) sunt dificil de diferențiat de regenerarea patologică, îndeosebi dacă se ia în considerație, că displazia se poate dezvolta și în epitelul metaplaziat. Aceste stadii ale displaziei sunt mai frecvent reversibile. Modificările în displazia gravă (stadiul III) mult mai rar se supun involuției și se apreciază ca precanceroase – precancer. Uneori este dificil de a le deosebi de carcinomul *in situ* (“cancer pe loc”). La această concluzie s-a ajuns în baza studierii materialului biopsiilor repetate în cancerul colului uterin, stomacului și altor organe.

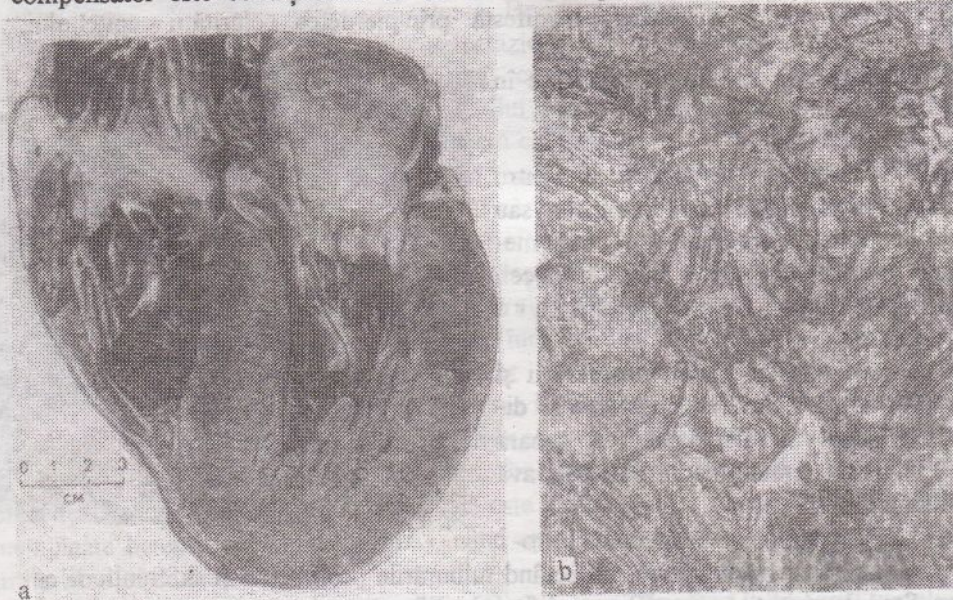
## COMPENSAREA

Compensarea este îndreptată spre corecția funcției alterate în cursul unei boli. Procesul de compensare cuprinde trei faze: de instalare (de formare), de consolidare și de epuizare. *Faza de instalare* a compensării (Strukov A.I., 1961), numită și faza de avarie (Meerson F.Z., 1973), se caracterizează prin includerea tuturor rezervelor structurale și modificarea metabolismului organului (sistemului) ca răspuns la acțiunea patogenă. În *faza de consolidare* posibilitățile compensatorii se manifestă cel mai complet: apare modificarea structurii și metabolismului organului (sistemului), care asigură funcția lui în condiții de suprasolicitare. Această fază poate să dureze destul de mult (de ex., valvulopatia cardiacă compensată, ciroza hepatică compensată). În dependență de multe condiții (vârsta pacientului, durata și gravitatea bolii, caracterul tratamentului etc.) se dezvoltă insuficiența capacităților compensatorii, ceea ce caracterizează faza de epuizare sau de decompensare (de ex., valvulopatia cardiacă





decompensată, ciroza hepatică decompensată). Trebuie de menționat, că desfășurarea optimală a reacției compensatoare și normalizarea funcțiilor alterate nu întotdeauna înseamnă însănătoșire, deseori prezentând doar perioada de evoluție latentă (ascunsă) a bolii, ceea ce se poate depista pe neașteptate în condiții nefavorabile pentru bolnav. Dezvoltarea fazelor de instalare, consolidare și epuizare (decompensare) a procesului compensator este condiționată de un sistem complex de acte reflexe ale sistemului



**Fig. 91.** Hipertrofie funcțională a ventriculului stâng al inimii.

a - aspect exterior, b - hiperplazia mitocondriilor în hipertrofia cordului. Investigație electrono-microscopică.

nervos, precum și de influențe umorale. În legătură cu aceasta în decompensare este foarte important de a căuta cauza ei nu numai în organul bolnav, dar și în afara lui, printre mecanismele care reglează activitatea organului respectiv.

Morfologic compensarea se manifestă în special prin hipertrofie. Totodată organele se măresc în dimensiuni, dar își păstrează configurația. Cavitățile organului sau se lărgesc (hipertrofia excentrică), sau se micșorează (hipertrofia concentrică). În celulele organului hipertrofiat se observă modificări structural-funcționale, care reflectă creșterea intensității metabolismului. Activitatea intensă a organului hipertrofiat se datorează creșterii numărului de formațiuni intracelulare specifice; în unele cazuri acest proces se desfășoară în baza celulelor preexistente și duce la mărirea volumului lor (hipertrofia), în altele este însoțit de formarea celulelor noi (hiperplazie celulară).

Se disting două varietăți de hipertrofie compensatoare: de lucru (compensatoare) și vicariantă (de substituie).

*Hipertrofia de lucru* (compensatoare) se dezvoltă în urma efortului mărit al organului, însoțită de creșterea volumului (numărului) celulelor, care determină funcția lui specializată. Hipertrofia de lucru se poate observa în caz de suprasolicitare funcțională în condiții fiziologice (de ex., hipertrofia inimii și a musculaturii striate la sportivi și la persoanele ce practică munca fizică). În boli efortul crescut al organului



este necesar în cazul prezenței în el a unor defecte, care se compensează prin activitatea intensă a părților organului care și-au păstrat structura și funcția.

Hipertrofia de lucru se dezvoltă în inimă, tractul gastrointestinal, căile urinare și alte organe.

*Hipertrofia inimii* reprezintă un exemplu clasic de hipertrofie compensatoare și atinge cel mai înalt grad în malformațiile cardiace congenitale și valvulopatiile dobândite, însoțite de stenoza orificiilor atrioventriculare și a tractelor vasculare eferente ale ventriculelor, în hipertensiunea arterială, îngustarea aortei, scleroza vaselor pulmonare etc. Hipertrofiei este supusă, în primul rând, porțiunea miocardului care îndeplinește efortul principal în condițiile date de tulburare a circulației sanguine (ventriculul stâng în valvulopatiile aortice, drept – în valvulopatia mitrală etc.). Masa inimii în acest caz poate să întrecă de 3-4 ori masa normală, atingând uneori 900-1000gr. Se măresc și dimensiunile inimii (fig.91, p.188). La baza hipertrofiei miocardului stă creșterea masei sarcoplasmei cardiomiocitelor, dimensiunilor nucleelor, numărului și mărimii miofibrilelor, mitocondriilor (v. fig.91), adică hiperplazia ultrastructurilor intracelulare. Volumul fibrelor musculare în acest caz se mărește. Paralel cu hipertrofia miocardului are loc hiperplazia structurilor fibrilare ale stromei, ramurilor vasculare intramurale, elementelor aparatului nervos al inimii. Așadar, la baza hipertrofiei miocardului stau procese, care se efectuează concomitent în fibrele musculare, stroma miocardului, sistemul lui vascular și aparatul nervos intramural. Fiecare din ele reprezintă o parte componentă a fenomenului "inimă hipertrofiată" și asigură parti-ciparea sa la desfășurarea și menținerea efortului crescut al inimii pe o perioadă îndelungată, uneori timp de mai mulți ani.

În hipertrofia compensată a miocardului dimensiunea longitudinală a inimii se mărește pe contul tractului eferent (de la baza valvulelor sigmoidale ale aortei până la punctul cel mai îndepărtat al apexului inimii); tractul aferent (de la apexul inimii până la locul inserției valvei posterioare a valvei bicuspide) nu este modificat. Are loc dilatarea cavităților inimii, numită *activă compensatoare* sau *tonogenă*.

Dezvoltarea hipertrofiei compensatoare a inimii este favorizată nu numai de factorii mecanici, care împiedică circulația sângelui, dar și de acțiunile neuromorale. Realizarea adecvată a hipertrofiei compensatoare necesită un nivel anumit al inervației inimii și al balanței hormonale în ce și constă esența biologică a hipertrofiei compensatoare a inimii, care asigură nivelul funcțional necesar al circulației sanguine și menținerea stării funcționale a organismului aproape de normă. Însă modificările morfologice ale miocardului în faza de compensare pot progresa, dacă nu va fi înlăturată cauza care le-a provocat. În cardiomiocitele hipertrofiate apar leziuni distrofice, în stroma miocardului – procese sclerotice; activitatea contractilă a miocardului se reduce, se dezvoltă *decompensarea cardiacă*, adică starea, în care mușchiul inimii nu este capabil să facă față în continuare efortului sporit. În decompensarea miocardului hipertrofiat are loc *dilatarea pasivă* (transversală) sau *miogenă* a cavității ventriculilor inimii.

La înlăturarea cauzei, care a determinat hipertrofia de lucru, procesul de hipertrofie poate fi reversibil, dacă nu s-a instalat decompensarea inimii; celulele musculare ale inimii își recapătă dimensiunile obișnuite. Această proprietate explică în primul rând rezultatele mai favorabile ale intervențiilor operative precoce pe cord în afecțiunile, însoțite de hipertrofia lui, în al doilea rând teza conform căreia oscilațiile numărului



ultrastructurilor intracelulare, produse datorită schimbului incontinuu al proceselor hiperplastice și atrofice, sunt determinate și reglate de gradul activității funcționale, care se cere de la organ în fiecare moment dat.

Hipertrofia peretelui stomacului și intestinului se dezvoltă mai sus de zona îngustării lumenului. Stratul muscular neted al pereților lor se hipertrofiază, iar capacitatea funcțională se păstrează. Lumenul cavității mai sus

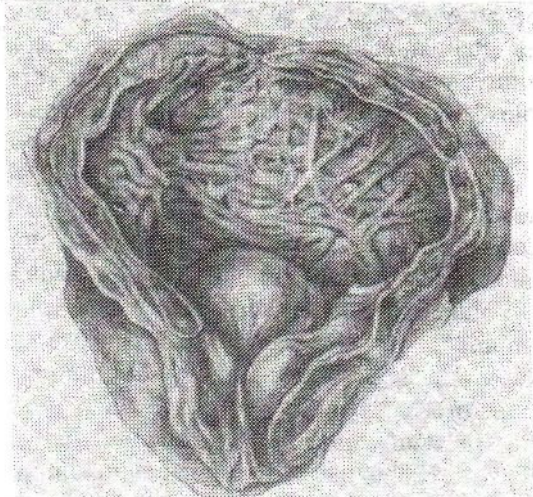


Fig. 92. Hipertrofia peretelui vezicii urinare.

de stenoză, de obicei, este dilatat. Peste o anumită perioadă de timp faza de compensare este urmată de decompensare din cauza insuficienței stratului muscular hipertrofiat.

Hipertrofia peretelui vezicii urinare se întâlnește în hiperplazia (adenomul) prostatei, care îngustează uretra (fig.92), alte dificultăți de micțiune. Peretele vezicii urinare se îngroașă, pe mucoasă se văd trabecule musculare (hipertrofie trabeculară).

Insuficiența funcțională a mușchilor hipertrofiați duce la decompensare, dilatarea cavității vezicii.

*Hipertrofia vicariantă (de substituție)* se observă în cazul pierderii în legătură cu boala sau după o intervenție chirurgicală a unuia din organele-perechi (plămâni, rinichi ș.a.). Compensarea funcției dereglate este asigurată prin efortul crescut al organului restant, care se supune hipertrofiei. După esența patogenică și importanța pentru organism *hipertrofia vicariantă* se aseamănă cu *hipertrofia regenerativă*. Un rol important în apariția ei îl joacă complexul de influențe reflexe și umorale, ca și în hipertrofia compensatoare.

## SCLEROZA

*Scleroza* (de la gr. *sklerosis* – întăritură) se numește procesul patologic, care duce la durificarea difuză sau focală a organelor interne, vaselor, structurilor fibroconjunctive în legătură cu proliferarea excesivă a țesutului conjunctiv matur dens. În scleroză țesutul conjunctiv fibros înlocuiește elementele parenchimotoase ale organelor interne



sau structurile specializate ale țesutului conjunctiv, ceea ce duce la hipofuncție, iar uneori și la abolirea funcției organului sau țesutului.

Scleroza moderată fără durificarea pronunțată a țesutului se mai numește și *fibroză*, deși nu există o delimitare strictă a acestor noțiuni.

Pentru scleroza pronunțată cu deformarea și restructurarea organului se folosește termenul "ciroză" (ciroza ficatului, ciroza plămânului). Focarul local de scleroză, care substituie un defect de plagă sau un focar de necroză, se numește *cicatrice*. Nu orice durificare a țesutului este o scleroză. De ex., *calcinoza* (petrificarea) și *hialinoza* țesutului nu se referă la scleroză, deși unii cercetători consideră, că hialinoză ocupă o poziție intermediară între distrofie (vezi *Disproteinozele stromo-vasculare*) și scleroză.

**Clasificarea** sclerozei ia în considerație etiologia și patogeneză, morfogeneza și eventualitatea reversibilității modificărilor sclerotice (Șchter A.B., 1981).

Ținând cont de etiologie și patogeneză procesele sclerotice se subîmpart în: 1) scleroza ca consecință a inflamației productive cronice de origine infecțioasă, infecto-alergică sau imunopatologică, precum și cauzată de corpi străini (pneumoconiozele, incapsulația); 2) scleroza ca urmare a dezorganizării sistemice (bolile reumatice, displaziile sistemice congenitale) sau locale (contractura Dupuytren, cheloidul) a țesutului conjunctiv (vezi *Distrofiile stromo-vasculare - disproteinozele*); 3) scleroza de substituie ca rezultat al necrozei și atrofiei țesutului în urma tulburărilor de circulație sanguină și metabolism, acțiunii factorilor fizici și chimici; 4) formarea cicatricelor la vindecarea plăgilor și defectelor ulceroase (vezi *Regenerarea*); 5) organizarea trombilor, hematoamelor, depozitelor fibrinoase, formarea aderențelor, obliterarea cavităților seroase.

Reieșind din particularitățile morfogenezei sclerozei se pot evidenția trei mecanisme principale: 1) neoformarea țesutului conjunctiv tânăr prin proliferarea fibroblaștilor, sinteza intensă a colagenului de către ei, fibrilogeneza și formarea țesutului fibro-cicatriceal. Astfel este mecanismul vindecării plăgilor, sclerozei în inflamația productivă, organizarea focarelor necrotice; 2) sinteza intensă a colagenului de către fibroblaști și fibrilogeneza fără hiperplazia pronunțată a celulelor, modificarea raportului dintre celule și structurile fibrilare în favoarea celor din urmă, transformarea țesutului conjunctiv lax în fibros, precum și creșterea masei și modificarea structurii țesuturilor conjunctive specializate. Un astfel de mecanism al sclerozei are loc în dezorganizarea și displazia țesutului conjunctiv și este caracteristic pentru scleroza de stază a organelor (fibroza de muscad a ficatului, indurația brună a plămânilor); 3) scleroza în colapsul stromei ca rezultat al necrozei sau atrofiei parenchimului organelor interne (de ex., ciroza postnecrotică a ficatului).

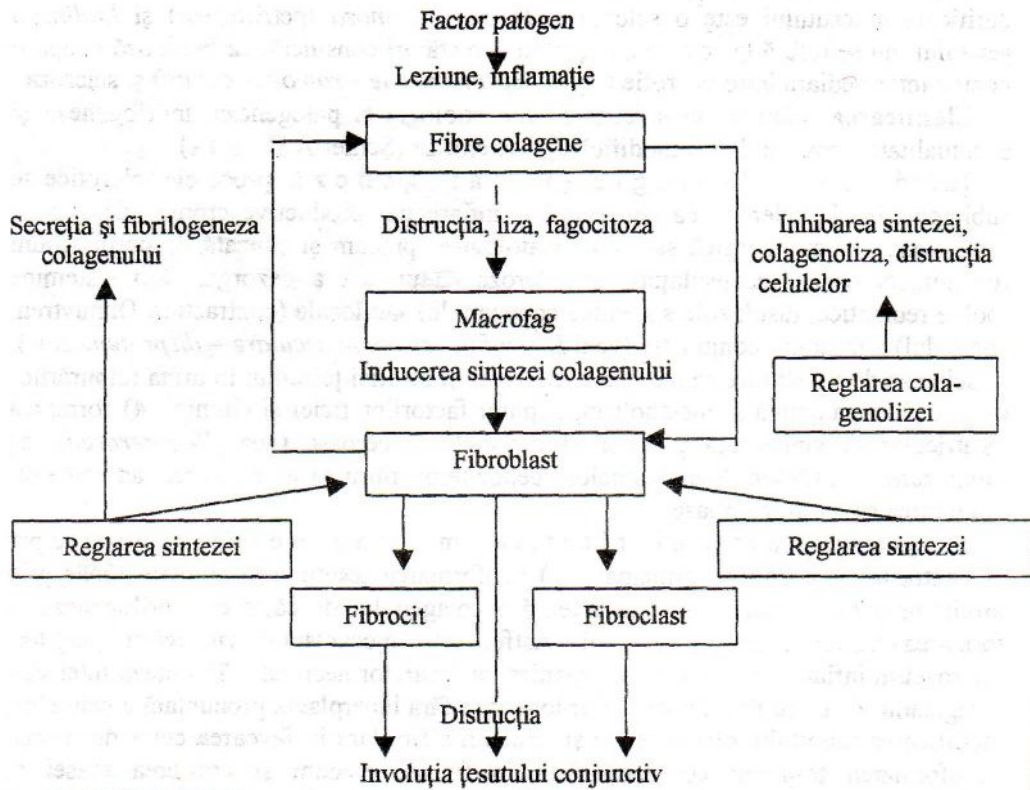
Din punct de vedere al reversibilității procesele sclerotice se subîmpart în: 1) labile sau reversibile (după întreruperea acțiunii factorului patogen); 2) stabile sau parțial reversibile (autonom într-o perioadă îndelungată de timp sau sub acțiunea tratamentului); 3) progresante sau ireversibile.

*Reglarea proliferării țesutului conjunctiv în scleroză* se efectuează atât de mecanismele centrale (neuroendocrine), cât și locale (sistemele reglatoare). Sistemele reglatoare locale funcționează în baza interacțiunilor celulelor țesutului conjunctiv (fibroblaștilor, limfocitelor, macrofagilor, labrocitelor) între ele, cu colagenul, proteoglicanele și celulele epiteliale (Serov V.V., Șchter A.B., 1981).



Aceste interacțiuni se efectuează cu ajutorul contactelor intercelulare, mediatorilor (limfochinele, monochinele, fibrochinele, mediatorii "duri"), precum și a produselor de distrucție a celulelor și a substanței intercelulare. Interacțiunile intercelulare sunt reglate după principiul feed-back (schema XV).

S c h e m a XV. Reglarea proliferării țesutului conjunctiv (după A.B. Șehter)



## TUMORILE

### DATE GENERALE

*Tumoarea, neoformațiunea, blastomul* (din grec. *blasto* – germen) este un proces patologic, caracterizat printr-o multiplicare impetuoasă (creștere) a celulelor; tulburările creșterii și diferențierii celulelor sunt condiționate de modificările aparatului lor genetic. *Creșterea autonomă sau necontrolată* este una din particularitățile principale ale tumorii. Celulele tumorii obțin însușiri neobișnuite, prin care diferă de celulele normale. *Atipia celulei* care se referă la structura, metabolismul, funcția, componența antigenică, multiplicarea și diferențierea ei, este a doua particularitate principală a tumorii. Achiziționarea de către celula tumorală a unor însușiri noi, improprii celulei normale, poartă numirea de *anaplasie* (din grec. *ana* – prefix, care indică o acțiune inversă, și *plasis* – formare) sau *cataplasie* (din grec. *kata* – prefix, care indică o mișcare de sus în jos, și *plasis* – formare).



Termenii "anaplazie" și "cataplazie" nu sunt echivalenți. Prin anaplazie se subînțelege dediferențierea celulelor, obținerea de către ele a calităților embrionare; în ultimii ani această noțiune este supusă criticii, deoarece s-a stabilit, că celulele tumorale dispun de o organizare ultrastructurală destul de înaltă și sunt capabile la o diferențiere specifică. Termenul "cataplazie" reflectă achiziționarea de către celula tumorală doar a unor facultăți deosebite, și este termenul cel mai acceptat în literatura contemporană.

Tumoarea poate apărea în orice țesut, orice organ, atât la om, cât și la animale și plante.

Datele epidemiologice ale maladiilor oncologice atestă o incidență diferită a morbidității și mortalității de tumori maligne în diferite țări și demonstrează dependența apariției tumorilor de factorii naturali, biologici, condițiile mediului social, modul de viață, deprinderile uzuale ale anumitor grupuri de populație. După datele O.M.S. până la 90 % de tumori sunt condiționate de acțiunea factorilor externi.

Conform datelor statistice numărul bolnavilor și a defuncțiilor de cancer crește în toate țările lumii. Cauza acestui fenomen rezidă atât în agravarea ecologiei omului, cât și în îmbunătățirea diagnosticării maladiilor oncologice, sistemul bine organizat de înregistrare a bolnavilor cu neoformațiuni maligne, creșterea relativă în componența populației a persoanelor de vârstă înaintată și senilă.

Anual în lume se înregistrează aproximativ 5,9 mln de cazuri noi de cancer. Indicele în creștere al mortalității de neoformațiuni maligne în țările dezvoltate constituie 182 cazuri la 100000 de locuitori, în cele în curs de dezvoltare – 65 la 100000. Numărul cazurilor de deces în lume de cancer gastric constituie anual 575000, de cancer pulmonar – 600000, de cancer al glandei mamare – 250000. Nivelul morbidității și mortalității oncologice în lume e foarte variabil. Cea mai înaltă morbiditate oncologică – de la 243,3 până la 361,1 cazuri la 100000 de oameni a fost înregistrată într-un șir de raioane ale Italiei, Franței, Danemarcei, SUA, Braziliei.

În Europa după morbiditate și mortalitate locul de lider îi revine cancerului pulmonar și cancerului gastric. În SUA în structura morbidității la bărbați primele locuri le ocupă cancerul pulmonar, cancerul prostatei, intestinului gros și rectal, la femei – cancerul glandei mamare, cancerul intestinului gros și rectului, tumorile uterului. În țările Asiei și Africii o mare parte de tumori o constituie limfoamele maligne, cancerul hepatocelular și rinofaringian.

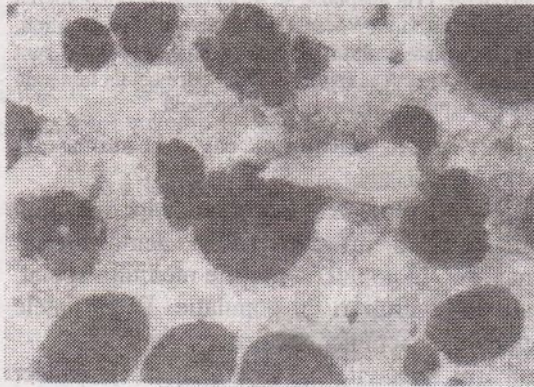
În fosta Uniune Sovietică numărul absolut de bolnavi cu tumori maligne a constituit în a.1986 641000 (191,0 la 100000 de populație). Din 544200 de bolnavi 18 % aveau cancer gastric, 14,3 % pulmonar, 11,3% – al pielii, 7,4% – mamar. Din 371200 de decedați 23,7% erau bolnavi de cancer gastric, 18,5 % – cancer pulmonar, 5,4% – cancer mamar.

Tumorile sunt studiate de oncologie (din grec. *oncos* – tumoare). Anatomia patologică rezolvă atât probleme teoretice, cât și practice (de diagnostic) ale oncologiei descrie structura tumorii, studiază cauzele apariției lor, histogeneza și morfogeneza, elaborează sistematica (clasificarea) tumorilor, se ocupă de diagnosticul lor intravital și postum, de stabilirea gradului de malignitate. Cu acest scop sunt utilizate toate metodele contemporane ale histologiei și citologiei (fig.93, p.194).

## STRUCTURA TUMORIL. PARTICULARITĂȚILE CELULEI TUMORALE

Aspectul exterior al tumorii este divers. Ea poate avea formă de nodul, de pălărie de ciupercă sau de conopidă. Suprafața poate fi netedă, mamelonată sau papilă. Poate fi localizată în grosimea organului sau la suprafața lui. În unele cazuri ea invadează difuz organul (fig.94, p.194) și atunci hotarele ei nu se conturează, în altelea e localizată pe suprafața organului (mucoasă) sub formă de polip (fig.95,





**Fig. 93.** Celule atipice, punctat din tumoare canceroasă.

p.194) În organele compacte tumoarea poate proemina pe suprafață, invade și distruge capsula acestuia, eroda vasele, din care cauză apar hemoragii interne. Deseori tumoarea se necrozează și se exulcerează (*ulcerație canceroasă*). Pe secțiune tumoarea are aspectul unui țesut omogen, de obicei

alb-cenușiu sau roz-cenușiu, amintind uneori carnea de pește. În unele cazuri țesutul tumoral e pestriț în legătură cu prezența hemoragiilor, focarelor de necroză; tumoarea poate avea și structură fibrilară. În unele organe (de ex., în ovare) tumoarea poate avea structură chistică.

**Dimensiunile** tumorii sunt diverse și depind de viteza și durata creșterii ei, origine și localizare; **consistența** depinde de predominarea în tumoare a parenchimului sau a stromei: în primul caz ea e moale, în al doilea – densă.

**Modificări secundare** din tumoare sunt focarele de necroză și hemoragii, inflamație, mixomatoză și depuneri de calciu (petrificare). Uneori aceste modificări se produc în legătură cu aplicarea radioterapiei și chimioterapiei.



**Fig. 94.** Creștere difuză a tumorii maligne (carcinomului) în peretele stomacului.

**Fig. 95.** Tumoare pe peduncul în formă de polip.



Structura microscopică a tumorii se distinge printr-o mare diversitate, însă toate tumorile au unele trăsături structurale comune: sunt constituite din parenchim și stromă, raportul dintre care poate varia considerabil.

Parenchimul tumorii este constituit din celule, care caracterizează forma dată de tumoare, ele determinând și specificitatea morfologică a tumorii. Stromă a tumorii este alcătuită din țesut conjunctiv al organului, în care s-a dezvoltat, și din celulele tumorii însăși.

Între parenchimul și stroma tumorii există corelații complexe, particularitățile parenchimului tumorii determinând în mare măsura caracterul stromei ei. Celulele tumorale pe măsura multiplicării lor induc proliferarea fibroblaștilor, sinteza de către ei a componentelor stromei. Această particularitate a celulelor tumorale este determinată de calitățile lor genetice, fiind exprimată diferit în tumori de structură histologică diferită, ceea ce explică diversitatea cantitativă a structurilor fibrilare în stroma diferitelor tumori. Celulele parenchimului tumorii nu numai că induc activitatea fibroblaștilor, dar și ele însăși pot elabora substanța intercelulară a stromei, sau matricea extracelulară (de exemplu, colagenul de tip IV al membranelor bazale). Celulele tumorale mai produc o substanță specifică de natură proteică – angiogenina, care stimulează formarea capilarelor în stroma tumorii.

Majoritatea tumorilor după structură amintesc un organ, adică au parenchim și stromă exprimată în mod diferit. Astfel de tumori se numesc *organoide*. În unele tumori, îndeosebi nediferențiate, predomină parenchimul, stroma fiind slab dezvoltată și constând doar din vase cu pereți subțiri și capilare. Astfel de tumori se numesc *histioide*. Ele se disting prin creștere rapidă și necrotizare timpurie. Într-un șir de cazuri în tumoare predomină stroma, celule parenchimotoase fiind puține la număr. Drept exemplu poate servi *cancerul schiros sau schiril*.

Tumorile, structura cărora corespunde structurii organului (țesutului), în care ele se dezvoltă, se numesc *omoloage*. Tumorile a căror structură celulară diferă de structura organului (țesutului) în care iau naștere, se numesc *tumori heteroloage*. Tumorile omoloage sunt mature, diferențiate, cele heteroloage – imature, puțin diferențiate sau nediferențiate. Tumorile, apărute în urma heterotopiilor, adică a dislocărilor embrionare, se numesc *heterotopice* (de exemplu, tumoarea din țesut osos în peretele uterului sau în plămân).

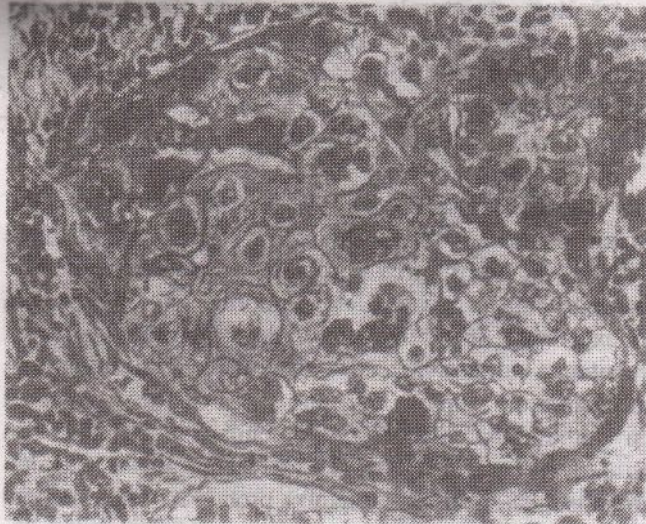
Atipia morfologică a tumorii poate fi tisulară și celulară.

*Atipia tisulară* se caracterizează prin tulburarea interrelațiilor tisulare, proprii organului dat. Se au în vedere modificarea formei și dimensiunii structurilor epiteliale, raportului dintre parenchim și stromă în tumorile epiteliale (în deosebi glandulare); grosimea diferită a structurilor fibrilare (conjunctive, de musculatură netedă etc.), amplasamentul lor haotic în tumorile de geneză mezenchimală. Atipia tisulară este deosebit de caracteristică pentru tumorile mature, benigne.

*Atipia celulară* la nivelul microscopului optic se manifestă prin polimorfismul, sau, viceversa, monomorfismul celulelor, nucleelor și nucleolelor, hiperchromia nucleelor (fig.96, p.196), poliploidie, modificarea indicelui nucleo-citoplasmatic în favoarea nucleelor în legătură cu mărirea lor, apariția mitozelor multiple.

Gradul de manifestare al atipiei celulare poate fi diferit. Uneori ea este atât de pronunțată, încât celulele tumorale după aspectul exterior nu mai seamănă cu celulele





**Fig. 96.** Atipia celulară și polimorfismul tumorii.

țesutului sau organului de origine. Când cataplazia morfologică atinge gradul maxim, structura tumorii se simplifică și ea devine monomorfă. Astfel se explică asemănarea tumorilor anaplastice ale diferitelor organe.

O manifestare importantă a atipiei morfologice a celulei tumorale este *patologia mitozei*. S-a stabilit, că în celulele tumorii este dereglată producerea keilonilor, care în condiții normale reglează activitatea mitotică a celulelor și acționează ca inhibitori ai diviziunii celulare. Patologia mitozei în celulele tumorale confirmă influența factorilor oncogeni asupra aparatului genetic celular, ceea ce și determină creșterea nereglată a tumorii.

Atipia celulară e caracteristică pentru tumorile imature, maligne.

*Atipia ultrastructurală*, depistată la examen electronomicronic, se manifestă prin mărirea numărului de ribozomi legați nu numai de membranele reticulului endoplasmatic, dar și amplasați liber sub formă de rozete și lanțuri, modificarea formei, dimensiunii și localizării mitocondriilor (fig.97, p.197), apariția mitocondriilor anormale. Heterogenitatea funcțională a mitocondriilor este nivelată de mitocondriile cu activitate joasă sau negativă a citocromoxidazei. Citoplasma e săracă, nucleul mare cu distribuția difuză sau marginală a cromatinei. Se depistează numeroase contacte de membrană ale nucleului, mitocondriilor și reticulului endoplasmatic, care într-o celulă normală se evidențiază extrem de rar. O expresie a atipiei celulare la nivel ultrastructural sunt și celulele-hibridi (fig.98, p.197). Printre celulele nediferențiate atipice pot fi celule-stem, celule-semistem și celule-precursorale.

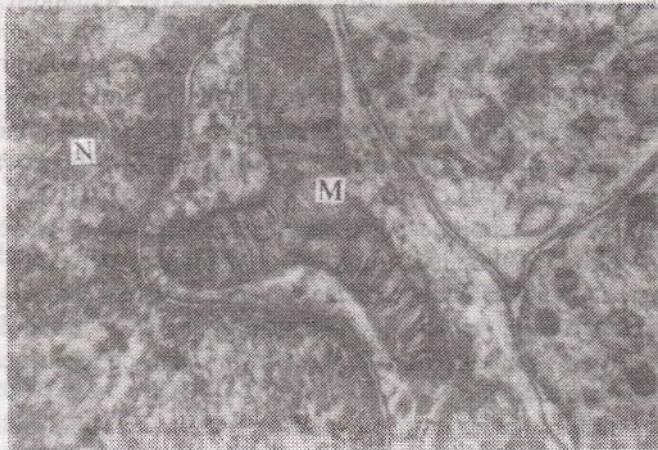
La examen electronomicronic se pune în evidență nu numai atipia ultrastructurală, dar și *diferențierea specifică a celulelor tumorale*, ce poate avea un grad diferit de manifestare – înaltă, moderată și joasă.

La un grad înalt de diferențiere în tumoare se depistează câteva tipuri de celule tumorale diferențiate (de exemplu, pneumocite de tipul I și II, celule ciliate sau mucoase în tumoarea malignă a plămânului). La diferențiere moderată se relevă unul din tipurile de celule tumorale sau

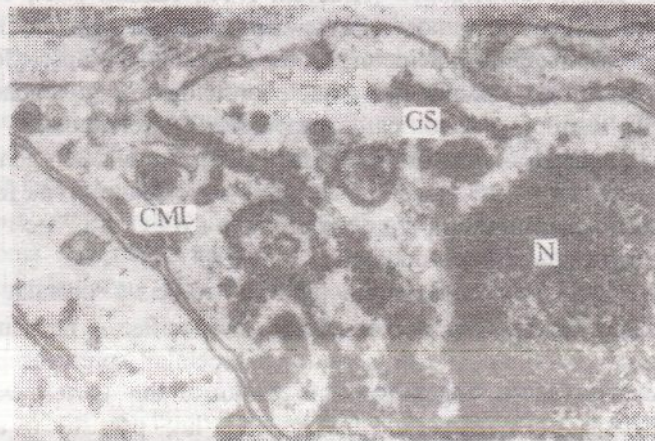


**Fig. 97.** Atipie ultrastructurală a celulei tumorale.

M - mitocondrii. N - nucleu X 30000.



**Fig. 98.** Celulă-hibrid (carcinom pulmonar). Sunt prezente semnele distinctive ale celulei endocrine (granule de secreție - GS) și ale pneumocitului de tipul II (corpusculi osmiofili multilamelari - CML), N - nucleu X 12500.



celule-hibrizi (de exemplu, numai pneumocite sau numai celule mucoase în tumoarea canceroasă a plămânului, uneori celule-hibrizi, care au semne ultrastructurale tipice atât pneumocitelor, cât și celulelor mucoase - vezi fig.98). La o diferențiere joasă în tumoare se disting doar unele semne ultrastructurale de diferențiere într-un număr mic de celule.

Grupul de celule tumorale diferențiate, puse în evidență în cadrul examenului electronomicoscopic, este neomogen și după gradul de manifestare a semnelor ultrastructurale specifice - semnele de diferențiere: unele celule ale tumorii nu diferă de elementele normale de același tip, altele - au doar numai unele semne specifice, care permit de a stabili apartenența celulei tumorale la un anumit tip.

Stabilirea gradului de diferențiere a celulei tumorale la examen electronomicoscopic are o mare importanță în diagnosticul diferențial al tumorilor. Analiza ultrastructurală a celulelor tumorale arată, că în tumoarea imatură cu un grad înalt de malignitate, predomină celule nediferențiate de tipul celulelor-stem, semistem și precursori. Creșterea numărului de celule diferențiate în tumoare și a gradului lor



de diferențiere indică maturizarea evolutivă a tumorii și scăderea gradului ei de malignitate.

*Atipia biochimică* a țesutului tumoral se manifestă printr-o serie de particularități ale metabolismului, care îl deosebesc de cele normale. S-a stabilit (Șapot V.S., 1977), că spectrul caracteristicelor biochimice ale fiecărei tumori este irepetabil și include diferite combinații ale abaterilor de la normă. O astfel de variabilitate a tumorii maligne este firească.

Țesutul tumorii e bogat în colesterol, glicogen și acizi nucleici. În el procesele glicolitice predomină asupra celor oxidative, se conțin puține sisteme fermentative aerobe, adică citocromoxidaze și catalaze. Glicoliza exagerată duce la acumularea de acid lactic în țesuturi. Această particularitate a metabolismului tumorii accentuează asemănarea ei cu țesutul embrionar, în care, de asemenea, predomină fenomenele de glicoliză anaerobă.

Problemele ce țin de anaplazia biochimică a tumorilor sunt expuse mai detaliat în cursul de fiziopatologie.

*Atipia histochimică* (Kraevski N.A., Raihlin N.T., 1967) reflectă particularitățile biochimice ale tumorii. Ea se caracterizează prin modificarea în celula tumorală a metabolismului proteinelor, și, mai cu seamă, a grupelor lor funcționale (sulfhidrilice și bisulfite), acumularea nucleoproteidelor, glicogenului, lipidelor, glicozaminoglicanilor și modificarea proceselor oxidoreductorii. Tabloul modificărilor histochimice ale celulelor în diferite tumori este heterogen și fiecare tumoră în plan histochimic este irepetabilă. Pentru o serie de tumori au fost depistați fermenți specifici (fermenți-marcheri), s-a determinat "profilul fermentativ", caracteristic pentru tipul dat de tumoră.

Astfel, în celulele carcinomului prostatic s-a constatat o activitate înaltă a fosfatazei acide, esterazei și  $\lambda$ -exonucleazei nespecifice – fermenți, proprii epitelului acestui organ în normă. În carcinomul hepatocelular, spre deosebire de cel colangiocelular, se depistează aminopeptidaza; în tumorile din partea exocrină a pancreasului, spre deosebire de tumorile din insulele lui, persistă o activitate înaltă a esterazei. Investigația histochimică cantitativă a demonstrat, că formele de cancer pulmonar, gastric și mamar echivalente din punct de vedere histologic și după gradul de diferențiere se deosebesc prin activitatea unor fermenți (oxidoreductaze).

*Atipia antigenică* a tumorii reflectă conținutul specific de antigeni, proprii numai tumorii date. Printre antigenii tumorali se disting (Abelev G.I., 1974): antigenii tumorilor virale; antigenii tumorilor cauzate de cancerigeni; izoantigeni de tip transplantational; antigeni embrionari; antigeni heteroorganici.

*Antigenii tumorilor virale* sunt determinați de genomul virusurilor ce conțin ADN și ARN, însă aparțin celulei tumorale. Acestea sunt antigenii nucleari membranari identici pentru orice tumoră, cauzată de virusul dat. *Antigenii tumorilor, cauzate de cancerigeni* sunt individuali după purtătorii tumorii și caracterul ei. *Izoantigenii de tipul celor de transplantare* se depistează în tumorile induse de oncornavirusuri (leucoze, carcinomul glandei mamare ș.a.). *Antigenii embrionari* sunt antigenii tumorii, specifici pentru stadiile embrionare de dezvoltare a organismului și care lipsesc în perioada postnatală. Din acest grup fac parte:  $\alpha_1$  – fetoproteina, depistată mai ales în celulele carcinomului hepatocelular și ale celui embrionar al testiculului;  $\alpha_2$  – fetoproteina, depistată la copii în neuroblastom și limfomul malign; antigenul carcinoembrionar, depistat în carcinomul intestinului sau al pancreasului. Antigenii embrionari se relevă nu numai în tumoră, dar și în sângele bolnavilor. *Antigenii heteroorganici* sunt antigeni organospecifici, care nu corespund organului, în care se dezvoltă tumoră (de exemplu, aparțin



antigenului specific renal în carcinomul hepatic sau, viceversa, antigenului hepatic în carcinomul renal). Pe lângă antigenii nespecifici celulele tumorale conțin și antigeni tipici de specie, organospecifici și alți antigeni.

În tumorile maligne nediferențiate se produce o *simplificare antigenică*, care, ca și apariția antigenilor embrionari, este o reflectare a cataplaziei celulei tumorale. Depistarea în tumoare a antigenilor tipici și atipici cu ajutorul metodelor imunohistochimice (inclusiv cu utilizarea anticorpilor monoclonali) asigură diagnosticul diferențial și stabilirea histogenezei tumorii.

Caracterele funcționale ale celulei tumorale, care reflectă specificitatea tisulară și organică, depind de gradul de cataplazie morfologică și biochimică (histochimică). Tumorile mai diferențiate păstrează particularitățile funcționale ale celulelor țesutului de origine. De exemplu, tumorile derivate din celulele insulelor Langerhans secretă insulină; tumorile suprarenalelor, hipofizei anterioare secretă o cantitate mare de hormoni respectivi și dau sindroame clinice caracteristice, care permit de a suspecta prezența leziunii tumorale a acestor glande endocrine. Tumorile din hepatocite secretă bilirubină și sunt adesea colorate în verde. Celulele tumorale puțin diferențiate și nediferențiate pot pierde facultatea de a exercita funcția țesutului (organului) de origine, totodată mucogeneza persistă uneori în celulele canceroase anaplaziate (de exemplu, cele ale stomacului).

Deci principalele caractere fenotipice ale celulei tumorale dintr-o neoformațiune malignă sunt: celula tumorală într-o măsură sau alta e agresivă (creștere infiltrativă), necomunicativă (pierderea contactelor intercelulare, ieșirea celulelor din complexe etc.), însă pe deplin autonomă. Ea poate atinge un grad diferit de diferențiere, funcționând cu diferite abateri de la normă, uneori minimale.

## CREȘTEREA TUMORII

În funcție de gradul de diferențiere a tumorii se disting trei variante de creștere ale acesteia: expansivă, prin apozitie, infiltrativă (invazivă).

În *creșterea expansivă* tumoarea crește concentric, deplasând țesuturile vecine. Elementele parenchimotoase ale țesutului circumiacent tumorii se atrofiază, se dezvoltă colapsul stromei și tumoarea se înconjoară cu o pseudocapsulă. Creșterea expansivă a tumorii e lentă, fiind caracteristică pentru tumorile mature, benigne. Unele tumori maligne (carcinomul renal, tiroidian, fibrosarcomul ș.a.) pot crește expansiv.

*Creșterea prin apozitie* a tumorii se produce pe contul transformării neoplazice a celulelor normale în tumorale, fenomen observat în câmpul tumoral (vezi *Morfogenеза tumorilor*).

În *creșterea infiltrativă (invazivă)* celulele tumorale invadează țesuturile din jur și le distrug (*creșterea distructivă*). Invazia se produce, de obicei, în direcția de rezistență minimă prin spațiile intertisulare, de-a lungul fibrelor nervoase, vaselor sanguine și limfatice. Complexele de celule tumorale distrug pereții vaselor, pătrund în circulația sanguină și limfatică, infiltrează țesutul conjunctiv lax. Dacă în calea tumorii se întâlnește capsula organului, vreo membrană și alte țesuturi dense,