

GABRIELA LILIOS

**FIZIOLOGIE
NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ**

**Ovidius University Press
Constanța, 2006**

**Referent științific: Prof. Univ. Dr. Constantin Arion,
UMF Carol Davila București**

Tehnoredactor: Ina Cherim

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

LILIOS, GABRIELA

Fiziologie normală și patologică / Gabriela Lilios. –

Constanța : Ovidius University Press, 2006

ISBN (10) 973-614-330-9 ; ISBN (13) 978-973-614-330-4

612

**ISBN (10) 973-614-330-9
(13) 978-973-614-330-4**

Cuvânt înainte

Lucrarea de față realizează o prezentare sintetică a datelor actuale esențiale, privind conceptele de sănătate și boală, cât și a proceselor ce stau la baza fenomenelor patologice – inflamația, durerea, reacțiile imune, șocul.

Prin apariția acestui volum care abordează elementele esențiale de fiziologie și fiziopatologie generală s-a urmărit abordarea într-un mod nou a fiziopatologiei ca știință, în sensul abordării organismului ca sistem redus la celulă – element structural fundamental, suport al agresiunii diverșilor factori inductori de boală și „scenă”, a desfășurării sindromului funcțional lezional.

Notele de curs de fiziologie normală și patologică prezentate constituie elemente fundamentale ale prelegerilor, contribuind la întregirea ansamblului de cunoștințe absolut necesare studenților la Facultatea de Medicină Dentară și Farmacie.

Prin modul didactic și claritatea expunerii, lucrarea reprezintă cu succes un instrument util în formarea gândirii medicale a studenților dar și a medicilor interesați în cunoașterea complexității unora dintre cele mai importante procese fiziologice sau patologice.

Prof. Univ. Dr. Ileana Ion

CUPRINS

<u>Starea de sănătate și conceptul de boala.....</u>	7
Definirea conceptelor de sănătate și boală.....	8
Clasificarea bolilor.....	11
Etiologia bolilor.....	12
Evoluția bolilor.....	25
Patologia generală a bolilor.....	26
Sindromul general de adaptare (SGA)	27
<u>Inflamația.....</u>	37
Componentele celulare ale reacției inflamatorii.....	46
Produși celulari implicați în reacția inflamatorie.....	56
Manifestări sistemice ale procesului inflamator acut.....	60
Tipuri de reacții inflamatorii	61
Particularități ale inflamației la nivelul pulpei dentare.....	65
<u>Fiziologia și fiziopatologia termoreglării.....</u>	69
Controlul hipotalamic al temperaturii.....	69
Patogenia febrei.....	77
Evoluția febrei.....	79
Hipertermiile.....	83
Hipotermiile.....	85
<u>Reacția imună</u>	89
Dezvoltarea sistemului imunitar.....	93
Antigenele.....	94
Anticorpii.....	97
Sistemul limfatic.....	103
Reacții de hipersensibilitate.....	108
Alergia.....	109
<u>Durerea.....</u>	117
Bazele anatomo-funcționale ale durerii.....	120

Fiziopatologia durerii	129
Durerea orofacială	135
<u>Șocul</u>	139
Etiologie. Clasificarea agenților șocogeni	
Stadiile șocului.....	140
Clasificarea șocului.....	141
Fiziopatologia șocului.....	143
Tulburări metabolice în șoc.....	146
Tulburări viscerale în șoc.....	148
<u>Fiziologia și fiziopatologia hemostazei</u>	151
Hemostaza primară	152
Hemostaza secundară.....	161
Fibrinoliza.....	172
Rolul endoteliului vascular în coagulare și fibrinoliză.....	175
Explorarea hemostazei.....	176
Tulburările hemostazei.....	178
<u>Bibliografie</u>	187

STAREA DE SĂNĂTATE ȘI CONCEPTUL DE BOALĂ

Istoric

Conceptul de boală, ca problemă teoretică fundamentală a patologiei, a provocat un interes deosebit în etapele evolutive ale științelor medicale.

Oamenii au încercat să explice apariția bolilor în raport cu gradul de dezvoltare a cunoștințelor științifice ale timpului și cu concepțiile filozofice care dominau respectiva epocă.

În perioada primitiv, boala era apreciată ca fenomen supranatural, determinată de intervenția unor spirite malefice care invadează organismul și pun stăpânire asupra lui. Aceste duhuri își semnalau prezența prin suferințele provocate gazdei. Pentru a vindeca boala, aceste forțe trebuiau alungate din trupul bolnavului și în acest scop se apela la procedee specifice – incantații, exorcizări.

Există multe dovezi arheologice în Europa și Asia prin care se atestă că oamenii acelor perioade efectuau intervenții chirurgicale ortopedice, trepanații, utilizau acupunctura și alte mijloace terapeutice.

Dezvoltarea medicinei atinge apogeul în Grecia Antică, fiind în strânsă legătură cu dezvoltarea economică și filozofică. Hipocrate explică starea de sănătate printr-un amestec în proporții optime ale celor patru umori care intră în alcătuirea organismului (sânge, mucus, bilă galbenă și bilă neagră), pornind de la ideea că natura este alcătuită din patru elemente (apă, aer, foc și pământ).

În opoziție cu starea de sănătate, boala este un dezechilibru al acestor umori (cantitativ și calitativ).

Ibn Sina care la sfârșitul secolului al X-lea și începutul secolului al XI-lea, folosind observația și experimentul clinic, subliniază acțiunea exercitată de către factorii mediului înconjurător asupra stării de sănătate.

Mai tarziu în perioada Renașterii, boala este interpretată drept consecința modificării compoziției chimice. Paracelsus înlocuiește teoria lui Hipocrate cu privire la cele patru umori, cu teoria conform căreia elementele chimice stau la baza lumii organice. Van Helmont, urmașul lui Paracelsus, induce în medicină o nouă orientare – iatrochimia. Teorie care este apoi dezvoltată de Boe Sylvius, un medic danez, care introduce în știință conceptul modern despre acidoză și alcaloză.

Datorită progreselor importante obținute în secolele XVI, XVII și XVIII în domeniul anatomiei, anatomopatologul Giovanni Morgagni postulează ipoteza conform căreia, boala este consecința producerii unor leziuni anatomice. Această teorie este dezvoltată de către Rudolf Virchow care a constatat primul că în stările de boală se modifică nu numai organele lezate ci și celulele. Considerând celula un element de bază al organismului și apreciând organismul ca o federație celulară, Virchow ignoră rolul Sistemului Nervos în

reunirea într-un tot unitar al elementelor componente ale organismului. Patologia celulară virchowistă izolează organismul de mediul înconjurător, fragmentându-l în părți separate.

Claude Bernard a postulat ipoteza după care plasma este „mediul” în care trăiesc țesuturile organismului, la adăpost de „ambianța exterioară”. Claude Bernard este totodată cel ce scoate în evidență necesitatea „stabilității” acestui mediu.

„Normalul” reprezintă un interval între anumite valori și nu una fixă.

Atunci când este tulburat, organismul își menține „constanța” printr-o contradicție aparentă: *„este stabil pentru că modificându-se poate reveni rapid la starea de echilibru inițial”*. Această stabilitate oscilantă a fost denumită de Cannon „homeostazie”.

Astfel, boala poate fi definită ca fiind: *„depășirea mecanismelor homeostazice sau deficiența unuia din ansamblurile care mențin organismul în stare stabilă”*. Boala este o tulburare a echilibrului individ-mediu.

Boala este modelată de către fiecare bolnav, în conformitate cu particularitățile biologice ale acestuia și în strictă dependență de condițiile concrete de îmbolnăvire; de aceea se spune că „nu există boli, ci bolnavi”.

DEFINIREA CONCEPTELOR DE SĂNĂTATE ȘI BOALĂ

În dicționarul limbii române, se regăsesc definițiile celor două forme opuse, sub care se manifestă existența ființelor vii: sănătatea și boala.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) dă următoarea definiție a sănătății: este starea de bine și confort fizic, psihic și social în absența oricărei boli sau infirmități clinice.

Definiția dată de OMS sănătății pune accentul nu numai pe starea de bine fizic, ci și pe ideea că sănătatea reprezintă un echilibru între starea de bine fizic, psihic și social într-un mediu benefic pentru sănătate. A fi sănătos nu înseamnă doar să nu fii bolnav, dar și cum este starea organismului tău, cum este el construit și cât de limpede gândești ca să poți face alegeri înțelepte pentru a îndeplini sarcinile ce stau în fața ta.

Devierea de la starea de sănătate, în cadrul căreia modificările mediului intern sunt generate de acțiunea agenților patogeni se numește boală.

Astfel, sănătatea este definită ca fiind acea “stare a unui organism neatins de nici o boală, la care funcționarea tuturor organelor se face normal; omul sănătos este cel, care se bucură de sănătate deplină, care nu suferă de nici o boală sau infirmitate, aflându-se între ai săi, înconjurat de dragoste”.

Pentru medicina tradițională din Extremul Orient, sănătatea înseamnă echilibrul dintre structura, energia și conștiința ființei, inserată în universul, cu care se armonizează, datorită realizării contactului permanent dintre macro și

microcosmos; boala reflectă producerea unei instabilități în oricare dintre punctele situate la interfața dintre cele două lumi, care se întrepătrund și se reflectă una în cealaltă, neputând fi separate în cursul vieții.

Sub aspect fiziologic, sănătatea este considerată o stare de normalitate metabolico-funcțională, menținută cu ajutorul mecanismelor de reglare, prin care se realizează homeostazia mediului intern, descrisă de Cannon.

Boala este rezultanta tulburării activității normale a organismului, sub influența unor agenți din mediul intern sau extern.

Precizând conceptul de boală, fiziopatologia reține câteva elemente comune care fixează cadrul general al acestuia.

Prima caracteristică comună tuturor bolilor o reprezintă cauzalitatea. La originea oricărei îmbolnăviri stau anumite cauze, care în funcție de interrelațiile cu organismul, sau independent de acesta, pot avea un rol determinant sau favorizant.

A doua caracteristică importantă a bolii o reprezintă manifestarea de către organism a unui complex de reacții de răspuns față de acțiunea agentului patogen. În funcție de natura agentului patogen, de efectul local sau general și de durata de acțiune aceste reacții pot fi generale și/sau locale, specifice și/sau nespecifice, cu caracter adaptativ și/sau lezional, alcătuind în totalitatea lor un complex de perturbări care conferă bolii particularitățile ei clinice.

O a treia caracteristică a bolii este modificarea sau tulburarea mecanismelor de reglare neuroendocrină. Dependent de intensitatea și durata de acțiune a factorilor cauzali, activarea mecanismelor neuro-endocrine determină fie un mecanism de adaptare-apărare, fie dereglări metabolice, funcționale sau chiar leziuni.

Ultima trăsătură caracteristică a bolii este limitarea capacității organismului bolnav de adaptare la solicitările din mediu și de răspuns la noi agresiuni.

Terenul biologic, constituția, predispoziția.

Terenul

Terenul biologic este un ansamblu de însușiri ale organismului, aflat în diferite etape ale dezvoltării sale. Aceste însușiri conferă organismului calitatea de a da un răspuns particular solicitărilor mediului și se regăsesc în constituția morfo-funcțională și reactivitatea sa la stimuli.

A descrie termenul presupune a evidenția ansamblul de caractere, prin care se reliefează dotarea structurală, biochimică și funcțională a organismului, care are următoarele trăsături comune:

- sunt înăscute
- sunt genetic determinate
- sunt transmisibile ereditar.

Fiecare caracter este determinat de o bază moleculară formată din proteine, care se manifestă prin variabilitatea calitativă și cantitativă, sub forme, care sunt avantajoase, sau dezavantajoase pentru individ sau specie.

La baza variabilității caracterelor stau: mutația și recombinarea, mecanisme care se întrepătrund și dezvoltă trăsăturile, ca stări posibile ale caracterelor, care sunt comune și rare.

În accepțiunea modernă organismul uman poate fi asemănat cu un sistem cibernetic hiperintegrat, adaptabil, format dintr-un ansamblu de elemente interdependente care funcționează armonios și evoluează în sensul legilor universale.

Pentru fiziopatologie, armonia funcțională reprezintă realizarea cuplării-decuplării funcțiilor contradictorii: activitate (sistolă)- repaus (diastolă), în cadrul unor cicluri: ritm, frecvență, periodicitate, dictate de sincronizatorii interni și externi, prin care sistemul biologic uman se intergrează în ansamblul mediu intern-mediul extern.

Sistemul biologic este format din mai multe subsisteme riguros controlate și coordonate, care se desfășoară după un program, având ca scop realizarea performanței sistemului.

Constituția

Încercarea de împărțire a oamenilor după constituție a permis stabilirea a numeroase criterii de clasificare, dintre care, următoarele încearcă să realizeze o corelație între caracterele morfo-funcționale ale ansamblului și cele legate de proprietățile subsistemelor acestui ansamblu sau cu cele ale activității nervoase superioare.

Tipologia

- după proprietățile structurale: tipul respirator, muscular, digestiv, cerebral.
- după proprietățile funcționale:
 - tipul hipotonic și astenic (corespunzător tipului respirator și celui cerebral)
 - tipul normotonic, normostenic, athletic (corespunzător tipului muscular);
 - tipul hipertonic, hiperstenic și picnic, corespunzător tipului digestiv.
- după activitatea nervoasă superioară fundamentală, care are la bază corelația dintre intensitatea proceselor metabolice de coordonare și integrare a funcțiilor, realizată de sistemul neuroendocrin precum și legătura cu mediul ambiant, sunt descrise patru tipuri constituționale:
 - tipul sanguin;
 - tipul flegmatic;

- tipul coleric;
- tipul melancolic.
- după tipul de comportament:
 - tipul simpaticoton: anxios, critic, iritabil, cu stări depresive este predispus la boli cardio-vasculare cum ar fi: hipertensiunea arterială (HTA) sau infarctul de miocard.
 - tipul parasimpaticoton: calm, bine dispus, sedentar predispus bolilor metabolice.
- după corelația boală - HLA (sistemul genetic human leucocyte antigen), se iau în considerație următoarele explicații, în acest sens:
 - antigenele HLA sunt markeri pentru genele răspunsului imun sau genele imunosupresoare determinând în consecință perturbarea amplitudinii răspunsului imun.
 - HLA ar putea acționa ca receptori pentru agenții etiologici ai bolii(virusuri, toxine), susținând producerea ei.
 - HLA ar putea determina într-un mod diferit comportamentul organismului față de îmbolnăvire.

Predispoziția

Predispoziția se referă la o configurație a terenului, care se instalează anterior unei manifestări clinice, datorită acumulării temporale a unor factori de risc, generatori de modificări cantitative continue ale terenului aparent normal.

Trecerea de la starea de sănătate la aceea de boală are același algoritm pentru toate organismele, de aceea observarea modului și etapelor de instalare precum și evoluția bolilor permite stabilirea diagnosticului, prognosticului și obiectivelor terapeutice, furnizate de informații, care aparțin celor trei capitole ale medicinei: etiologia, patogenia bolilor, adaptabilitatea și/sau recuperarea organismului bolnav.

CLASIFICAREA BOLILOR

Există numeroase criterii de clasificare a bolilor. Cel mai vechi este: *criteriul anatomic*:

- Boli de ficat,
- Boli de rinichi,
- Boli de inimă,
- Boli de plămâni,etc.

În raport cu *sistemul predominant afectat* există :

- Boli digestive,
- Boli excretorii,
- Boli cardiovasculare,
- Boli respiratorii,etc.

În practică se folosește foarte des clasificarea bolilor după *criteriul clinic* :

- Boli acute – au o evoluție scurtă, până la 2-3 săptămâni,
- Boli subacute – au o evoluție de până la 3-6 săptămâni,
- Boli cronice – au o evoluție de luni și chiar ani de zile.

Un alt mod de clasificare a bolilor este cel în funcție de *criteriul anatomo-clinic* care îmbină caracterul manifestărilor clinice predominante, cu cel al leziunilor anatomopatologice.

Bolile rinichiului, de exemplu, pot fi clasificate în :

- Nefrite,
- Nefroze,
- Glomerulonefrite,
- Nefropatii mecanice,etc.

O altă clasificare a bolilor se poate face în funcție de: *criteriul momentului apariției în ontogeneză*. Boala poate apare în oricare din etapele existenței individului.

Din acest punct de vedere bolile se pot clasifica în :

- Boli ereditare – provin prin perturbarea gameților și se transmit descendenților;
- Boli congenitale – debutează în perioada dezvoltării intrauterine(embrionară și fetală),
- Boli dobândite - apărute în cursul vieții, după naștere, fiind induse ca urmare a interacțiunii dintre organism și factorii agresivi din mediul de viață, inclusiv cei sociali.

Și în sfârșit, dar nu în ultimul rând, bolile pot fi clasificate în funcție de *criteriul etiologic* :

- Boli infecțioase,
- Boli traumatice,
- Boli de iradiere.

ETIOLOGIA BOLILOR

Etiologia este partea fiziopatologiei care se ocupă cu studiul cauzelor care duc la apariția bolilor și al condițiilor în care ele apar. Cuvântul este de origine greacă provenind din: *aitio=cauză și logos=știință*.

În istoria medicinei, conceptul de etiologie a fost în strânsă legătură cu dezvoltarea științelor în epoca respectivă. În funcție de concepția filozofică dominantă a timpului și în funcție de cunoștințele acumulate până în perioada respectivă, s-au formulat mai multe concepte despre etiologia bolilor.

-*Teoria autogenă* a lui Hipocrate – presupune că agentul etiologic se află în interiorul organismului și că boala se produce datorită modificărilor cantitative și/sau calitative ale celor patru umori (sânge, mucus, bilă galbenă, bilă neagră).

-*Teoria monocausală* - presupune că pătrunderea agentului patogen în organism sau doar contactul cu acesta este singura cauză de boală.

-*Teoria condiționalistă* - sugerează că rolul hotărâtor în apariția bolilor îl au condițiile de mediu, în timp ce agentul patogen are doar rol secundar.

-*Teoria constituționalistă* - acordă rol hotărâtor în apariția bolilor constituției organismului.

Etiologia bolilor cuprinde totalitatea factorilor suspecți de a fi participanți la producerea îmbolnăvirii. După prioritatea și importanța intervenției lor, acești factori se clasifică în:

Factorii cauzali sau determinanți - acționează asupra organismului și declanșează îmbolnăvirea. Evidențierea lor presupune o anamneză bine condusă, un examen obiectiv minuțios al bolnavului și investigații paraclinice țintite.

Factorii favorizanți, adjuvanți - potențază intervenția factorilor determinanți, conferind permisivitatea mai mare a organismului față de îmbolnăvire, exemplu: oboseala, efortul fizic, anemia, etc.

Factorii de risc - sunt luați în considerație în totalitate pentru a susține caracterul multifactorial al afecțiunilor, numite adeseori "idiopatice", la care cauza adevărată nu este cunoscută (exemplu în cazul hipertensiunii arteriale esențiale).

Factorul ereditar - agentul patogen acționează la antecesori, unde schimbă programul de funcționare al organismului, imprimând un deficit sau o disfuncție, peste care, la urmași se greșează malformațiile ulterioare, spre exemplu: virozele la gravide în primele trei luni de sarcină sau tulburările neuropsihice la copii proveniți din părinți alcoolici.

Sub aspect clinic recunoașterea factorilor cauzatori ai producerii bolilor stă la baza clasificării bolilor în cinci categorii distincte:

Boli cu determinism pur exogen: factorii fizici, chimici, biologici și sociali produc îmbolnăvirea organismului, fără a avea vreo legătură cu informația genetică, exemplu: intoxicațiile acute, traumatismele, etc.

Boli cu determinism predominant exogen: intervenția factorilor, care determină boala este amplificată și direcționată, sub aspect evolutiv de către factorii endogeni ai organismului, exemplu: bolile infecțioase.

Boli cu determinism mixt: cele două categorii de factori se asociază în proporții diferite: cancer, diabet, HTA, etc.

Boli cu determinism predominant endogen: se datoresc alterării genomului și se manifestă doar când se produc condițiile favorizante de exprimare ale acestui defect. Exemplul clasic este cel al manifestării anemiei hemolitice în cazul intoxicației cu nitriți sau după administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene.

Boli cu determinism pur genetic: boli generate de alterările genetice; acestea se manifestă sub forma afecțiunilor ereditare, prezentarea lor fiind subiectul disciplinei de genetică.

Elementele trigger în declanșarea bolii

Termenul de patogenie utilizat în clinică se referă la studierea mecanismelor, care imprimă dezvoltarea și finalizarea unei boli.

Fiziopatologia modernă a preluat această modalitate de studiere a bolilor, având ca obiective principale:

- recunoașterea elementului trigger (agentului patogen), prin care se activează mecanismele de apărare și luptă ale organismului.
- evidențierea mecanismelor implicate în reacțiile locale tisulare, organice și sistemice, caracteristice reactivității organismului.

Agenții patogeni

Sunt factori generatori de boală, ca urmare a creșterii duratei de acțiune, repetabilității sau agresivității cu care acționează asupra terenului organismului; ei provin atât din mediul extern cât și din cel intern și sunt clasificați în:

-factori endogeni: de cauză genetică.

-factori exogeni: -fizici: mecanici, termici, variațiile presiunii atmosferice, energia electrică, energia radiantă ionizantă.

-chimici: substanțe naturale sau sintetice, care în doze obișnuite sau prin abuz pot exercita efecte de toxicitate asupra organismului.

-biologici: bacterii, virusuri, paraziți, fungi, etc.

-sociali.

Factorii endogeni – se referă la bolile genetice ereditare, dar la o analiză mai atentă a cauzelor din această categorie se ajunge la concluzia că în ultimă instanță acestea sunt de fapt determinate de factori exogeni care au acționat fie asupra aparatului genetic al înaintașilor, determinând mutații ce s-au transmis descendenților, fie în cursul existenței individului limitând funcții și mecanisme implicate în reglarea diferitelor aspecte homeostatice. Așa de exemplu, hipertensiunile simptomatice sunt determinate de tulburări funcționale sau procese patologice de la nivelul rinichiului, corticosuprarenalei, hipofizei

etc., ce duc la perturbarea factorilor care reglează homeostazia tensională (rezistență periferică, volemie, debit cardiac).

Există un inventar impunător de stări morbide determinate de factori genetici ereditari. În funcție de gradul participării factorilor genetici și ecologici se poate stabili o succesiune de entități morbide :

Boli cu determinism genetic pur în care genotipul singur este răspunzător de manifestările clinice (ex. Boli cromozomiale, mutații genetice cu efecte majore – hemofilia, acondroplazia).

Boli cu determinism genetic predominant cele care devin evidente numai în anumite condiții de mediu. (deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază eritrocitară, deficitul de colinesterază)

Boli cu etiologie mixtă genetică și ecologică sunt determinate multifactorial (psihoze maniaco-depresive, coronaropatiile cu debut precoce, diabetul, bolile reumatismale degenerative etc.)

Factorii exogeni pot fi, în funcție de natura lor : fizici, chimici, biologici și în cazul omului și cei din mediul social.

1. Factorii fizici

a. Agenții mecanici – acționează prin efectul lor traumatic, distructiv, la nivel tisular, celular și subcelular, dezorganizând structurile funcționale. Prin acțiunea lor directă asupra algoreceptorilor, pe de o parte și prin consecințele determinate de trecerea în circulația generală a produșilor rezultați din distrucțiile celulare pe de altă parte, generează modificări în activitatea mecanismelor neuroendocrine de integrare, hemoragii și reacții inflamatorii aseptice care se pot suprainfecta. În aceste condiții manifestările locale se pot asocia cu tulburări generale, ducând la instalarea șocului traumatic.

b. Agenții termici – variațiile excesive ale temperaturii ambientale (frigul sau căldura) determina modificări locale și/sau generale.

Temperatura scăzută acționează diferit, în funcție de durata de acțiune și de valoarea, în °C, atinsă. Răcirea sau congelarea celulelor produce o afectare directă prin creșterea concentrației intracelulare de sodiu ca rezultat al formării și dizolvării cristalelor de gheață. Alterările indirecte apar datorită modificărilor în microcirculație. Răcirea lentă poate provoca vasoconstricție urmată de afectarea controlului vasomotor și vasodilatație consecutivă cu tulburări ale permeabilității membranare. Aceasta va provoca edemul celular și tisular. Scăderea abruptă a temperaturii produce o vasoconstricție prelungită cu creșterea consecutivă a vâscozității sanguine și apariția tulburărilor de tip ischemic, infarctizare sau necroza. Dacă se continua expunerea la temperatură scăzută vasodilatația produce creșterea edemului fapt ce va duce la modificări degenerative ale tecii de mielină a nervilor periferici rezultând modificări senzitive și motorii.

Acțiunea generală a temperaturii scăzute este, într-o primă etapă, de stimulare a proceselor metabolice și deci a termogenezei, urmată de faza de depresiune cu scăderea arderilor, a temperaturii corporale generale și în

special la nivelul sistemului nervos central (S.N.C.), cu tulburarea gravă a activității acestuia ce duce, în cazurile grave, la instalarea somnolenței, comei și în ultimă instanță la deces.

Temperatura crescută, în funcție de valorile atinse, determină efecte variate. Expunerea unei regiuni a corpului la o temperatură foarte mare produce afectarea tuturor straturilor pielii (epiderm, derm și straturile subcutanate) cu pierdere masivă de fluide și proteine plasmatică (plasmedoxie). În astfel de situații regenerarea celulară este imposibilă, singura soluție fiind grefa de la un donator sau autogrefa.

Atunci când expunerea are loc la temperaturi mai puțin crescute, apare o zonă de roșeață datorită vasodilatației locale cu modificări ale permeabilității vasculare și pierderea consecutivă de lichide și proteine plasmatică, rezultatul fiind apariția flictenei.

Când zona expusă temperaturii crescute este întinsă, peste 15% din suprafața corporală, tulburările generale pot fi atât de grave încât să contureze tabloul clinic al bolii arșilor și se poate ajunge, în unele cazuri, până la stare de șoc.

Efectele generale ale creșterilor termice se traduc prin intensificarea proceselor metabolice, care de cele mai multe ori depășesc posibilitățile de adaptare ale debitului sanguin, realizând un deficit de oxigenare. Intensificarea metabolismului, în condițiile perfuziei deficitare, duce la acumularea de cataboliți acizi și acidoză tisulară.

Temperatura crescută, peste limitele superioare ale homeostaziei termice produce denaturarea componentelor moleculari (proteine, enzime, acizi nucleici) și fenomenul de coagulare.

c. Energia electrică – determină tulburări funcționale, lezionale sau chiar moarte, în funcție de voltaj, amperaj, de rezistența țesuturilor la scurgerea curentului, de locul de pătrundere și ieșire a acestuia. Datorită rezistenței la scurgere prin țesuturi se produce, local, căldură care determină arsuri sau carbonizare. Mult mai importante și mai grave sunt consecințele asupra metabolismului funcțional al centrilor nervoși superiori vegetativi și corticali, care pot duce la moarte prin inhibarea centrilor cardiaci, vasomotori și ai respirației.

d. Energia radiantă ionizantă – este reprezentată de orice formă de radiație capabilă de modificări electronice orbitale. Radiația ionizantă este emisă de :

-*razele X, razele gama, razele alfa și beta* (care sunt emise de atomii nucleilor în procesele de dezintegrare radioactivă),

-*neutroni, deuteroni, protoni, prioni*, (aceștia din urmă fiind emiși de cobalt sau de către acceleratorii liniar de particule).

La fondul natural radioactiv din mediul înconjurător (aer, apă, sol) civilizația modernă adaugă, zi de zi, un fond radioactiv prin centralele atomo-electrice, utilizarea radioizotopilor în industrie, cercetare, medicină, dar mai ales prin explorările radiologice.

Efectele biologice ale acestor radiații se manifestă sub formă :

- acută (sindromul acut de iradiere);

- cronică (boală de iradiere cronică);
- efectelor tardive.

Sindromul acut de iradiere se recunoaște prin manifestările cerebrale, intestinale sau hematologice grave, având o supraviețuire de 24 ore până la 2 luni.

Boala de iradiere cronică interesează atât individul expus cât și descendenții săi. Manifestările generale sunt nespecifice, iar diagnosticul se bazează pe examene biologice (histologice și enzimatic).

Efectele tardive pot surveni la distanță în raport cu contactul cu radiațiile ionizante (în medie după 3 ani) și se manifestă prin modificări hematologice, afectarea gonadelor, tumori maligne, tulburări psihice.

Deși nu se cunosc încă modalitățile intime de acțiune asupra diverselor niveluri de organizare ale materiei vii, a fost stabilit efectul direct de ionizare asupra componentilor chimici din structurile celulare, precum și al apei din celule. Radiațiile ionizante pot afecta macromoleculele pe două căi :

- direct, prin ionizarea macromoleculelor;
- indirect, când apa este ionizată cu producerea de radicali liberi toxici pentru macromolecule.

Mecanismul prin care radiația ionizantă afectează celulele este parțial cunoscut. ADN-ul nuclear este cel mai susceptibil, în special legăturile dintre moleculele de ADN. Nu toate celulele și țesuturile au aceeași sensibilitate la radiații, deși toate pot fi afectate. Radiosensibilitatea este în funcție de rata mitozelor și de maturitatea celulei. Deoarece celulele fetale sunt imature și au o rată crescută de multiplicare, fetusul este cel mai expus radiațiilor. Din aceleași motive ovulele, spermatozoizii, celulele măduvei hematogene, cele ale mucoasei intestinale, ale epiteliului seminiform testicular și foliculii ovarieni, sunt susceptibili de a fi afectați primordial de radiațiile ionizante.

e. Iluminatul artificial este un factor fizic care poate induce diferite tulburări ale stării de sănătate, în situația în care nu îndeplinește condițiile fiziologice. Lumina fluorescentă induce vederea obscură și posibilitate apariției cataractei. Oscilațiile foarte rapide ale luminii date de lămpile fluorescente sunt responsabile de cefaleea care apare după o expunere relativ nu prea îndelungată. Studii recente efectuate "în vitro" au demonstrat efectele toxice ale lămpilor cu halogen. Un studiu pilot, efectuat pe 12 șoricei expuși iluminatului cu lămpi de halogen de intensitate și durată variabile, a arătat apariția atât a unor forme benigne de tumori ale pielii (papiloame) cât și a unor forme maligne.

Emisiile de radiații ultraviolete, ale farurilor cu halogen utilizate la mașinile moderne, sunt susceptibile a se încadra în limitele radiațiilor cu lungimi de undă incriminate în producerea melanomului. Din fericire prevenția este foarte simplă și se poate realiza prin instalarea ecranelor protectoare din plastic sau sticlă.

f. Variațiile presiunii atmosferice – Prin cele două componente importante: valoarea presiunii barice și a presiunii parțiale a oxigenului, hipobarismul și hiperbarismul determină tulburări ale aportului de oxigen, a solubilității gazelor în umori și celule, tulburări de perfuzie tisulară etc.

Adaptarea la presiuni scăzute

Pământul, ca și celelalte planete ale sistemului solar, este înconjurat de o carapace de gaz denumită atmosferă. Atmosfera terestră este alcătuită dintr-un strat de gaz care se întinde de la suprafața Pământului până la limita spațiului interplanetar, aici limita fiind imprecisă. Pe măsură ce crește altitudinea atmosfera devine din ce în ce mai subțire până când, este imposibil de știut unde aerul de pe pământ se termină și unde începe cel din spațiul interplanetar. Atmosfera este constituită din vapori de apă și gaze. În apropierea suprafeței Pământului 78% din atmosferă este ocupată de azot. Oxigenul, gaz vital pentru viețuitoare reprezintă 21% din atmosferă, iar restul de 1% este reprezentat de un număr diferit de gaze, precum : argonul, bioxidul de carbon, heliul și neonul. Bioxidul de carbon este la fel de vital plantelor cum este oxigenul animalelor, dar el reprezintă numai 0,03% din atmosferă.

Hipobarismul – scăderea presiunii atmosferice – este cunoscută și sub numele de boala înălțimilor. Pe măsură ce crește altitudinea, scade presiunea parțială a oxigenului din aer. Apar tulburări care vor fi cu atât mai accentuate cu cât ascensiunea este mai rapidă și altitudinea mai mare conturând tabloul clinic al *bolii acute a înălțimilor*.

Expunerea la hipobarism determină apariția unor fenomene compensatorii, imediate, de adaptare la hipoxia consecutivă scăderii concentrației de oxigen, fenomene care acționează în direcția creșterii aportului de oxigen spre țesuturi. Apare creșterea ventilației pulmonare, care reduce gradientul oxigenului între aerul inspirat și cel alveolar; creșterea extracției O₂ la nivel tisular; creșterea frecvenței și a debitului cardiac; sunt mobilizate hematiile din depozite (splină printr-un fenomen de splenoconstricție); tulburări gastro-intestinale (pierderea apetitului, greață, vomă), edeme periferice, oboseală, slăbiciune, dispneea (nu și de repaus), amețeli, iritabilitate, confuzie mintală, tulburări ale somnului (insomnii) asociate cu respirație periodică în timpul somnului etc.

Iritabilitatea apare de obicei la altitudinea de peste 3700 m, fiind un semn precoce al bolii înălțimilor. La altitudinea de peste 5500 m semnele hipoxiei sunt severe, pentru ca la peste 6100 m conștiința să fie de cele mai multe ori pierdută.

O scădere bruscă a presiunii parțiale a aerului inspirat la mai puțin de 20 mmHg, ce poate apare de exemplu în cabina unui avion care zboară la o înălțime de peste 16.000m și care din motive tehnice suferă o depresurizare, duce la pierderea stării de conștiință în aproximativ 20 secunde și la moarte în 4-5 minute.

Apariția respirației periodice este un fenomen normal care apare în timpul expunerii la hipobarism și este predominant în timpul somnului. Se caracterizează prin alternanța perioadelor de hiperpnee cu cele de apnee (respirație de tip Cheyne-Stokes). Durata apneei, în general, nu depășește 3-10 secunde, dar uneori poate fi de peste 15 secunde. Apare constant la toate persoanele care sunt expuse unei altitudini superioare pragului personal al presiunii atmosferice și este mai severă în primele nopți, poate deveni moderată odată cu aclimatizarea dar dispare numai odată cu revenirea la altitudinea de domiciliu. Devine mai pronunțată pe măsura ascensiunii și poate induce panică trezind subiectul din somn, fie în timpul apneei, fie în timpul intervalului postapneic. Durata somnului este neschimbată dar trezirile sunt frecvente și perioadele de somn cu unde lente (perioadele 3 și 4 ale somnului) sunt mai scurte.

Edemele periferice și edemul facial sunt semne relativ comune. În momentul în care apar ca semn izolat, fără alte manifestări ale bolii înălțimilor, nu este contraindicată ascensiunea. Devin mai accentuate odată cu creșterea altitudinii, fiind mai frecvent întâlnite la femei decât la bărbați. Cedează odată cu revenirea la altitudinea de bază.

Edemul cerebral și edemul pulmonar sunt complicațiile majore ale bolii înălțimilor. În fapt sindromul acut al înălțimilor este considerat a fi o formă subclinică a edemului cerebral. O discretă ataxie locomotorie poate fi prezentă în formele severe ale bolii înălțimilor, fără semne clare de edem cerebral, dar ca regulă ea trebuie să atragă atenția asupra sa. Interesant este faptul că edemul cerebral al altitudinilor înalte nu afectează testul deget-nas pentru relevarea ataxiei. Fiziopatologia edemului cerebral al altitudinilor înalte pare a fi legată de scăderea presiunii parțiale a oxigenului. Această scădere a presiunii parțiale a oxigenului produce o vasodilatație cerebrală și dacă mecanismele autocompensatorii nu reușesc compensarea, apare o creștere a presiunii intracapilare care favorizează apariția transudatului.

Expunerea la altitudine, asociată efortului fizic, este recunoscută drept cauza edemului pulmonar ce apare la persoanele neaclimatizate, chiar fără antecedente de boală. Date recente arată că, până și locuitorii de la mari înălțimi, care sunt aclimatizați, pot dezvolta edem pulmonar dacă revin la înălțime după o ședere relativ scurtă la altitudine joasă. Fiziopatologia edemului pulmonar de altitudine este diferită de cea a edemului cerebral. Se pare că este cauzat de apariția unei zone restrânse de vasoconstricție hipoxică în patul vascular pulmonar restrângând fluxul sanguin la un număr redus de vase și drept urmare rezultă o creștere a presiunii vasculare. Conținutul în proteine a lichidului extravazat este crescut. Edemul răspunde favorabil la repaus și oxigenoterapie și în general nu apare la subiecții care ascensionează gradual la mare înălțime sau care în primele zile de după ascensiune nu fac eforturi fizice.

Șederea pentru o perioadă relativ mai îndelungată la altitudine crescută duce la o scădere a saturației cu oxigen a sângelui arterial și stimulează producerea unui număr crescut de eritrocite (este stimulată eritropoieza).

Saturația în oxigen pare a fi factorul determinant al răspunsului eritropoietic în hipoxia cronică.

O situație deosebită este reprezentată de "*boala cronică a înălțimilor*", care se instalează insidios la subiecții ce s-au stabilit și locuiesc de câțiva ani la altitudine. Această boală pare a fi cauzată de instalarea hipoventilației alveolare ce se suprapune concentrației scăzute a oxigenului inspirat. Manifestările caracteristice sunt îmbujorarea feții, culoare ce ia o tentă cianotică la eforturi moderate, afectarea acuității mentale, oboseală și cefalee. Cei mai afectați de boală sunt, în general, cei aflați între decadele a IV-a și a VI-a de viață. Reîntoarcerea la nivelul mării ameliorează prompt simptomatologia.

Aclimatizarea

Aclimatizarea la altitudine crescută este consecința unei varietăți de mecanisme compensatorii. Alcaloza respiratorie, consecința hiperventilației, deviază curba de disociere a oxihemoglobinei spre stânga. Atunci când presiunea parțială a oxigenului (pO_2) arterial este drastic redusă, scăderea afinității pentru oxigen interferă cu preluarea acestuia de către hemoglobină la nivel tisular.

Răspunsul ventilator inițial la creșterea altitudinii, este relativ redus, deoarece alcaloza tinde să contracareze efectul stimulator al hipoxiei. Totuși există o creștere constantă a ventilației în următoarele patru zile datorită prezenței transportului activ al ionilor de H^+ în lichidul cefalorahidian (LCR), sau probabil datorită dezvoltării acidozei lactice la nivel cerebral, fapt ce scade pH-ul LCR-ului iar consecința este creșterea răspunsului la hipoxie.

Secreția eritropoietinei crește prompt în momentul ascensiunii la altitudine pentru ca apoi să scadă oarecum în următoarele patru zile pe măsură ce răspunsul ventilator crește și crește totodată și pO_2 arterial. Creșterea numărului de eritrocite circulante, declanșată de eritropoietină începe practic în 2-3 zile de la expunere și este susținută atâta timp cât subiectul rămâne la altitudine crescută.

Există de asemenea modificări compensatorii și la nivel tisular. Mitocondriile, sediul reacțiilor oxidative, cresc în număr și concomitent apare și o creștere a cantității de mioglobină, pigment ce facilitează transportul oxigenului în țesuturi. Există totodată și o creștere a conținutului tisular de citocrom oxidază.

Eficacitatea procesului de aclimatizare este susținut de faptul că în Anzi și în Himalaya sunt locuitori permanenți care trăiesc la o altitudine de peste 5500m. Băștinașii acestor locuri prezintă torace în butoi și policitemie marcată. Ei au o pO_2 la nivel alveolar scăzută, dar în rest sunt absolut normali.

2. Factorii chimici

Sunt reprezentați de numeroase substanțe simple sau în combinații moleculare (acizi, baze, săruri, medicamente, macromolecule, antigenice etc.) care produc tulburări funcționale precum și în mod direct afectări celulare. Cantități, relativ minime, ale unor substanțe (arsenic, acid cianhidric) pot distruge rapid un număr impresionant de celule ale organismului pentru a produce moartea. Expunerea pe o perioadă relativ îndelungată a organismului la diferiți agenți poluanți produce, de asemenea perturbări funcționale, tisulare și chiar celulare. Efectele distructive ale unor agenți precum plumbul, monoxidul de carbon, alcoolul etilic pot exemplifica, în mare, modificările ireversibile ce le induc la nivel celular.

Plumbul – metal greu – este extras și folosit în industrie de secole. Toxicitatea sa și manifestările clinice cunoscute sub numele de saturnism sunt cunoscute încă din antichitate. Se găsește din plin în atmosfera poluată. Toate tipurile de vopsea industrială conțin cantități mari de plumb. Ziarele, vopsele cu diferite utilizări, inclusiv cea pentru păr, precum și atmosfera marilor orașe cu circulație intensă de mașini, apa lacurilor și mărilor în care sunt deversate deșeuri toxice, solul și aerul din vecinătatea marilor centre industriale, sunt impregnate cu plumb.

Plumbul elementar și compușii săi anorganici sunt absorbiți pe cale digestivă sau respiratorie. Compușii organici (tetraetilul de plumb și aditivi pe bază de plumb din benzină) sunt absorbiți în cantități semnificative și prin tegumente. Absorbția pulmonară este posibilă numai dacă particulele sunt mai mici de 1 $\mu\text{mol/l}$ (în fumul vopselelor arse).

Cei mai afectați de poluare cu plumb sunt copiii datorită faptului că în comparație cu adulții absorbția intestinală a plumbului este mult mai mare la ei. Copiii absorb peste 50% din plumbul provenit pe cale digestivă în timp ce adulții absorb numai 10-20%. Dacă dieta lor este deficitară în fier, calciu, zinc, vitamina D atunci efectele toxice ale plumbului sunt mai mari.

Plumbul absorbit trece în sânge, traversează membranele (bariera hematoencefalică, placenta) și se acumulează în țesuturi. În sânge aproximativ 95-99% este reținut de către eritrocite unde se combină cu hemoglobina. Cea mai mare parte a plumbului absorbit este însă stocat la nivelul țesutului osos, care conține peste 90% din totalul de plumb din organism. Se excretă prin urină, proces dependent de filtrarea glomerulară și de secreția tubulară și prin fecale. Apare de asemenea în păr, unghii, salivă, sudoare, lapte.

În sânge timpul de înjumătățire a plumbului este de 25 de zile, în țesuturile moi de 40 de zile, iar în țesutul osos mai mare de 25 de ani. Toxicitatea plumbului este probabil datorată afinității sale crescute pentru membranele celulare și mitocondrii. Plumbul perturbă activitatea mesagerilor intracelulari dependenți de calciu și a proteinei kinazei la nivelul cerebral. În

plus plumbul stimulează formarea de incluziuni nucleare alterând expresia genelor.

Sistemele și organele cele mai frecvent afectate de intoxicația cu plumb sunt sistemul nervos, cel hematopoetic și excretor. O posibilitate prin care plumbul acționează asupra sistemului nervos central este aceea a interferării cu unii neurotransmițători.

Simptomatologia intoxicației cu plumb la copii apare atunci când nivelul sanguin atinge valori de $3,9 \mu\text{mol/l}$ și se caracterizează prin dureri abdominale, iritabilitate, urmate de letargie, anorexie, paloare (datorită anemiei). În cazurile cele mai severe, apar convulsiile, coma și moartea, datorate edemului cerebral generalizat și a insuficienței renale.

Intoxicația cronică, subclinică (plumbemie mai mică de $1,4 \mu\text{mol/l}$), poate provoca retard intelectual deficiențe ale limbajului și performanțe școlare nesatisfăcătoare. Impactul este mai mare dacă expunerea este de mai lungă durată și dacă se produce în jurul vârstei de 2 ani.

La adulți, intoxicația acută cu plumb apare când nivelul plasmatic depășește $3,9 \mu\text{mol/L}$ pentru o perioadă de câteva săptămâni, iar simptomatologia este dominată de durerile abdominale, cefalee, iritabilitate, dureri articulare, fatigabilitate, anemie, neuropatie periferică, tulburări de memorie și de concentrare. Encefalopatia este rară la adult dar un lizereu gingival poate apare după expunerile la nivele mari de plumb. Expunerea cronică la adult este asociată cu nefrită interstițială, afecțiuni tubulare, hiperuricemie cu risc crescut de a face gută, scăderea ratei de filtrare glomerulară și insuficiență renală.

Monoxidul de carbon – gaz incolor și inodor dacă nu este combinat cu substanțe colorate sau mirositoare. Se produce prin arderea incompletă, în special a produselor petroliere, cum este benzina. Deși este un agent chimic el induce modificări hipoxice de tipul deprivării de oxigen. Datorită afinității mari pentru hemoglobină (de 300 de ori mai mare decât a oxigenului) formează rapid o legătură stabilă cu aceasta împiedicând legarea oxigenului. Cantități minime de monoxid de carbon duc la formarea carboxihemoglobinei (produsul rezultat în urma legării de hemoglobină).

Simptomatologia intoxicației cu monoxid de carbon este dominată de cefalee, greață, vărsături, fatigabilitate. Sunt expuși intoxicației cu monoxid de carbon :

- cei care respiră un aer intens poluat de către automobile sau furnale fără filtre eficiente;
- minerii, pompierii sau mecanicii de automobile;
- fumătorii de țigări de foi, țigarete sau pipă.

Fetușii sunt expuși unui risc cu totul deosebit de a face intoxicație cu monoxid de carbon datorită faptului că nivelul carboxihemoglobinei fetale este cu 10-15% mai mare decât cel al mamei.

Alcoolul – istoria abuzului de alcool este tot atât de veche ca și istoria omenirii. Primele referiri cu privire la asocierea abuzului de alcool și afectarea hepatică le găsim în vechi manuscrise indiene. Vesalius, în secolul XVI, este cel care face primele observații anatomice cu privire la această asociație, iar Heberden în 1782 scria : „*cauza cea mai comună a cirozelor hepatice este consumul exagerat de băuturi spirtoase, care lezează în mod specific ficatul*”.

În organism alcoolul exercită două acțiuni diferite : pe de o parte afectează direct funcția sistemului nervos central, iar pe de altă parte este metabolizat la nivel hepatic furnizând calorii ce sunt utilizate de organism și în felul acesta este considerat drept o sursă de energie.

Efectele majore ale intoxicației acute cu alcool se răsfrâng în principal asupra sistemului nervos central, dar induc și modificări reversibile la nivel hepatic și gastric. Modificările hepatice inițiate de acetaldehidă includ : infiltrarea grasă, mărirea de volum a ficatului, perturbarea transportului microtubular și secreția proteinelor, perturbarea oxidării acizilor grași, creșterea rigidității membranare și uneori chiar necroza hepatocitelor. La nivelul SNC alcoolul are un efect depresor asupra structurilor subcorticale inducând perturbarea activităților motorii și intelectuale.

Alcoolismul cronic este strict corelat cu creșterea valorilor tensiunii arteriale, a incidenței pancreatitei acute și cronice, apariția atrofiilor musculare, a modificărilor majore în metabolismul intermediar, inducerea hepatitei cronice și a cirozei alcoolice. Din rândul etilicilor cronici care consumă o cantitate de alcool mai mare de 140 g zilnic, pentru o perioadă de peste 5 ani, 1/3 fac hepatită cronică, iar dintre aceștia peste 33% dezvoltă o ciroză alcoolică.

Metabolizarea alcoolului are loc în cea mai mare parte la nivelul ficatului (peste 95%). După ingestie alcoolul este rapid absorbit la nivelul stomacului și al intestinului subțire iar apoi este distribuit în toate țesuturile și umorile organismului, în funcție de concentrația sa sanguină. Cea mai mare parte ajunge însă la ficat pe calea circulației portale, unde este metabolizat cu ajutorul a trei sisteme : două localizate în citosol (alcooldehidrogenaza și catalaza) și sistemul microzomal de oxidare a alcoolului.

Calea majoră este mediată de alcooldehidrogenaza (ADH), enzimă ce oxidează alcoolul în acetaldehidă. Aceasta este scindată mai departe de aldehydehidrogenază în acetyl CoA și în acetat, care vor fi integrate în ciclul Krebs mitocondrial rezultând produșii finali (CO_2 și H_2O).

Catalaza intervine în scindarea alcoolului în acetaldehidă numai când ADH este insuficientă. Acțiunea catalazei se desfășoară la nivelul microzomilor în prezența apei oxigenate.

Lista agenților chimici, care pot produce afectări celulare, tisulare sau chiar funcționale, este impresionantă iar acțiunea lor poate fi directă, imediată sau prin efect cumulativ. Exemplele de mai sus vin doar să arate importanța unor agenți chimici (metale grele, lichide toxice sau gaze) și pun în evidență

unele mecanisme patogenice (specifice fiecărui agent chimic în parte) implicate în producerea bolii.

În general orice substanță chimică poate determina îmbolnăviri în funcție de :

- concentrația ei în mediul intern (astfel glucoza sau clorura de sodiu nu sunt considerate toxice, dar administrarea lor în cantități mari perturbă valorile presiunii osmotice din spațiile extracelulare, care determină în consecință perturbări severe ale funcțiilor celulare și chiar moartea);
- particularitățile reactive ale substanței cu diverse componente funcționale celulare (enzime, hemoglobină, acizi nucleici etc.);
- capacitatea organismului de a degrada, detoxifia și elimina agentul chimic;
- de pătrunderea unică sau repetată a dozelor mici, referindu-ne cu deosebire la efectele cumulative ale substanțelor toxice din diversele ramuri ale industriei și chiar ale medicamentelor.

3.Factorii biologici

Organismul uman este supus în mod permanent tendințelor agresive din partea altor forme de organizare a materiei vii. Începând cu structurile macromoleculare organice, care pătrund nedigerate în mediul intern și joacă rol de antigeni, continuând cu formele submicroscopice de virusuri și terminând cu paraziții din clasa nematodelor, toate pot determina boli.

În general potențialul patogen al unui microorganism depinde de :

- patogenitatea sau virulența microorganismului; puterea de invadare și de distrugere celulară a organismului gazdă;
- producerea de toxine;
- inducerea unor reacții de hipersensibilitate.

4.Factorii sociali

Persoana umană, în întreaga ei complexitate psihică, nu poate fi decât rezultatul interacțiunii dintre ereditate și mediul său de viață, inclusiv cel social. Tot mai mult în zilele noastre factorii și condițiile care decurg din modul de organizare socială, nivelul de dezvoltare tehnico-materială și spirituală, se răsfrâng asupra stării de sănătate.

Suprasolicitarea fizică și intelectuală, Subalimentația sau supraalimentația, precum și eforturile de adaptare psihică și intelectuală determină dereglări metabolice și funcționale fie prin efecte directe (subalimentația, supraalimentația, efort fizic și/sau intelectual, sedentarismul), fie indirect prin dereglarea mecanismelor de integrare neuroendocrină și

comportamentele (boli psihice, boala ulceroasă, unele forme de hipertensiune arterială etc.) specifice omului.

Un loc aparte în rândul factorilor sociali îl ocupă uzul drogurilor psihotrope. Cele mai utilizate par a fi marihuana, cocaina și heroina. Introducerea lor în categoria factorilor sociali este datorată împrejurărilor în care indivizii încep consumul de droguri. Acestea sunt strict legate de factorii sociali (anturaj, decepții, suprasolicitare etc.).

EVOLUȚIA BOLILOR

Dependent de natura agentului etiologic (toxic, infecțios, mecanic etc.), de intensitatea și de durata acțiunii sale, de caracterul local sau general al agresiunii, de intervenția concomitentă a altor factori și în strânsă relație cu capacitatea de adaptare a sistemelor funcționale, bolile pot prezenta caracteristici evolutive diferite.

Deși fenomenul studiat (boala) se prezintă atât de complex, se pot totuși deosebi unele etape caracteristice în evoluția lui.

- a) **perioada de latență** – mai este denumită și *perioada de incubatie* – în funcție de natura agentului patogen poate dura de la câteva secunde (otrăvuri, traumatisme puternice) până la câteva zile (virusuri, unele bacterii) sau săptămâni (hepatită, sifilis) sau chiar ani (radiațiile ionizante). Începe odată cu momentul acțiunii agentului patogen și durează până când apar primele simptome manifeste de boală. De cele mai multe ori este asimptomatică.
- b) **Perioada prodromală** – durează în general puțin. Începe odată cu primele semne manifeste de boală, cuprinzând atât manifestările specifice agentului patogen cât și manifestările clinice nespecifice (indispoziție generală, cefalee, astenie, anorexie, subfebră, etc.). Sfârșește odată cu apariția tuturor manifestărilor caracteristice bolii.
- c) **Perioada de stare** – este variabilă ca durată având o întindere limitată (8-10 zile în rujeolă, 4-6 săptămâni în hepatite, etc.). Durează de la apariția tuturor manifestărilor caracteristice bolii până la începutul declinului lor.
- d) **Perioada de convalescență** – începe când simptomele clinice specifice bolii încep să scadă din intensitate și durează până la vindecarea completă.

În general această stadializare, foarte caracteristică bolilor infecțioase, este întâlnită în majoritatea bolilor dar, de multe ori, este greu de definit fiecare fază în parte, fie datorită faptului că unele faze sunt foarte scurte iar trecerea de la o fază la alta se face foarte rapid, fie datorită faptului că trecerea de la o

fază la alta se face insidios. Procesul morbid se poate termina prin vindecare, cronicizare sau moarte.

SANOGENEZA (vindecarea)

Boala se poate termina prin vindecarea completă, adică cu restabilirea deplină a funcțiilor tulburate și dispariția totală a leziunilor organice. Este vorba de așa numita vindecare cu “restitutio ad integrum”.

În alte situații vindecarea poate fi parțială, cu persistența unor leziuni organice datorate înlocuirii unei părți a parenchimului funcțional cu un țesut de scleroză, ceea ce va duce la apariția unui anumit grad de insuficiență funcțională a organului lezat.

Uneori, datorită mecanismelor compensatorii, această insuficiență funcțională nu apare în repaus sau în timpul solicitărilor cotidiene, dar în alte cazuri ea se poate manifesta chiar și în aceste condiții (22).

PATOGENIA GENERALĂ A BOLILOR

În timp ce etiologia caută să stabilească cine produce boala, patogenia (pathos=suferință; genesis=a produce, a genera) urmărește să lămurească cum și de ce factorii etiologici duc la apariția bolilor.

Pornind de la analiza tuturor cunoștințelor acumulate cu privire la mecanismele de producere a bolii, patogenia generală sistematizează și generalizează aceste date în vederea cunoașterii modului de apariție, a particularităților de evoluție spre vindecare sau spre moarte. Cu alte cuvinte, patogenia generală se ocupă cu studiul mecanismelor cele mai generale care inițiază apariția și evoluția modificărilor metabolice, funcționale și lezionale locale; la nivelul sistemelor funcționale sau a întregului organism comune unor boli, unor dereglări homeostatice, precum și a unor semne clinice.

Astfel în toate afecțiunile se întâlnesc reacții neuro-vegetative, endocrine și modificări biochimice celulare. Există desigur reacții specifice pentru fiecare boală în parte; indiferent însă de modul în care apare boala, organismul reacționează ca un tot. Reacțiile de răspuns la diversele agresiuni depind în fiecare caz de particularitățile reactive ale organismului, particularități ce sunt condiționate genetic dar care sunt exprimate de constituția sau terenul fiecărui individ în parte.

În trecerea fizică de la sănătate la boală și apoi iar la sănătate, se produc o serie de reacții oscilante până când se reinstalează o nouă stabilitate, reacții ce trec de la fiziologic la patologic și apoi iar la fiziologic. Reglarea acestor reacții, care în stare normală este o reglare de “constanță” devine în stare patologică o reglare de “tendență”.

În cadrul eforturilor făcute de-a lungul timpului în direcția cunoașterii și înțelegerii modalităților de producere a bolilor, corespunzător nivelului de cunoaștere în domeniul biologiei și medicinei – dependente de progresele epocii date în chimie, fizică etc. – și de influența concepțiilor filozofice – au fost elaborate numeroase teorii patogenice.

Dintre concepțiile patogenice actuale, cu un caracter integralist, atrag atenția câteva, prin faptul că ele sesizează unele aspecte importante care au contribuit la înțelegerea mai bună a principalelor mecanisme de producere a bolilor.

SINDROMUL GENERAL DE ADAPTARE (SGA)

Acest concept a fost elaborat de Hans Selye (1907-1982), *endocrinolog canadian, născut la Viena; director și profesor la Institute of Experimental Medicine and Surgery, University of Montreal, 1945-1976*, recunoscut încă din timpul vieții ca „părintele stresului”. În această teorie patogenică Selye face distincția fundamentală între reacțiile adaptative specifice și cele nespecifice, definind stresul drept suma răspunsurilor nespecifice la orice solicitare și care se evidențiază în SGA.

În 1911, Cannon și De La Paz au observat creșterea cantității de adrenalină în sângele pisicii speriate de un câine, ceea ce îi va permite ajustări fiziologice, ca răspuns imediat la pericolul apărut, dând posibilitatea luării unei atitudini de luptă sau de fugă. Autorii au numit această stare fiziologică *reacție de urgență*. Dezvoltând și generalizând fenomenele fiziologice apărute în cursul reacției de urgență, Cannon, în 1935, subliniază existența unor limite în posibilitatea de compensare a organismului față de *stresul critic*, atât în intensitate cât și în durată. În lucrările sale Cannon folosește pentru prima dată termeni ca Great *“emotional stress”* și *“time of stress”*.

Popularizarea termenului începe însă în lucrările lui Hans Selye care în 1946 folosește termenul de stres în sens biologic.

Din punct de vedere al implicării în patologie, după Coculescu și Pătrășcanu (1989), stresul trebuie înțeles atât ca favorizant al îmbolnăvirilor, cât și ca rezultat al prezenței bolii.

Definiția stresului, în sensul conținutului, este tot atât de dificilă de realizat ca înțelesul acordat :

- stresul ca tensiune sau forță aplicată asupra organismului;
- stresul ca răspuns fiziologic al organismului aflat sub acțiunea unui stresor;
- stresul în contextul psihologic descris ca fiind incapacitatea de a înfrunta anumite evenimente din mediul înconjurător.

Pe baza a numeroase experiențe Selye a arătat că organismul răspunde la acțiunea diversilor stimuli nu numai prin reacții specifice dar și prin reacții nespecifice, întotdeauna aceleași, indiferent de natura agentului etiologic.

Agenții etiologici care determină desfășurarea acestui sindrom sunt denumiți „agenți stresanți” - *stressors*, iar totalitatea reacțiilor nespecifice, din partea sistemelor funcționale, care apar și însoțesc reacțiile specifice de adaptare, conturează Sindromul General de Adaptare.

În teoria sa, Selye dă un înțeles aparte termenului de stres, care cu acest sens a fost preluat aproape în toate limbile, iar concepția sa despre adaptarea organismelor a devenit sinonimă cu teoria despre stres. În lucrările sale, Selye definește stresul ca „răspuns nespecific al organismului la orice fel de solicitare”. Deci, agenții stresanți din mediul intern sau extern care acționează asupra organismului și determină un răspuns, realizează o stare de stres. Inițial, Selye a crezut că a descoperit un nou hormon sexual. Injectând extract ovarian pur în peritoneul șobolanilor el a observat apariția unor modificări structurale: hipertrofia corticosuprarenalei, atrofia timusului și a altor structuri limfoide, hemoragii la nivelul tractului gastro intestinal.

Curând, Selye descoperă că această triadă de manifestări nu este specifică extractului ovarian ci șobolanii dezvoltă aceste simptome și atunci când sunt folosite alte extracte de organe (rinichi, piele, splină etc). Mai mult decât atât, face constatarea că simptomatologia descrisă apare cu preponderență atunci când extractele sunt mai purificate. În culmea disperării, posibilitatea descoperirii unui nou hormon este aproape exclusă, încearcă ideea că extractele impure de fapt realizau un fenomen de lezare. Pentru confirmare injectează în peritoneul șobolanilor formol în loc de extract tisular. După 48 de ore, când animalele au fost disecate, s-a constatat un înalt grad de hipertrofie a cortexului glandei suprarenale, de atrofie timicolimfatică și ulcerații gastrointestinale. În fața acestui eșec total, după reconsiderări ale întregului experiment, constată ca organismul răspunde la orice fel de noxă printr-o reacție atât de unitară, nespecifică. El consideră că și acest fapt în sine merită studiat. Curând Selye observă că același sindrom poate fi produs chiar și de unii hormoni în stare pură (adrenalina, insulina), de unii agenți fizici (căldura, radiații ionizante, traumatism, zgomot sau lumină puternică), hemoragie, durere sau activitate musculară forțată, stimuli nocivi pe care el îi denumesc „stressors” – agenți stresanți. De fapt, în urma unui șir întreg de experiențe, Selye susține că : *“nu am întâlnit vreun efect nociv care să nu provoace sindromul respectiv”*.

Stresul este răspunsul **nespecific** al organismului față de orice fel de suprasolicitare, în cadrul căruia se descriu: factorul stresant și reacția organului față de acesta.

Se disting trei tipuri de agenți nocivi:

- a. **somatici**: - cald, rece, zgomot, traumatisme, durere, infecții etc.;

- b. **psihici:** - frica, supărarea, persecuția, anxietatea, pericolul, singurătatea, suprasolicitarea informațională și decizională, dezamăgirea etc.;
- c. **sociali:** - dificultăți la serviciu, probleme în cadrul relațiilor interumane și sociale, izolarea, dezrădăcinarea, emigrarea, exilul etc.

Reacția de apărare și adaptare

Are o serie de caracteristici generale, pentru toate organismele, indiferent de specie, exprimând declanșarea acelor mecanisme fiziopatologice necesare blocării, anihilării sau înlăturării stresorului. Deoarece manifestările metabolico-funcționale și clinice sunt identice, după cum identică este și evoluția lor fazică, stresul este definit ca o reacție nespecifică a organismului.

Totalitatea reacțiilor nespecifice, de sistem, care apar în cadrul S.G.A., ca răspuns la diferiți agenți stresanți, se caracterizează prin: hipertrofia corticosuprarenalelor cu secreție crescută de corticoizi; hemoragii și ulceratii la nivelul tractului gastro-intestinal; involuție timico-limfatică; leucocitoză cu eozinopenie; hiperglicemie.

Sindromul general de adaptare prezintă o evoluție stadială, dependentă de modificările neuro-vegetative și endocrine (mai cu seamă a sistemului simpato-adrenal și axului diencefalo-hipofizo-corticosuprarenal), distingându-se trei stadii: reacția de alarmă; stadiul de rezistență; stadiul de epuizare (22).

Se pare că cele mai multe manifestări ale SGA, dacă nu toate, prezintă cele trei stadii:

1.- ***Reacția de alarmă*** – începe odată cu acțiunea agentului stresant care joacă rol de trigger asupra epifizei și a sistemului nervos simpatic. În acest stadiu, după o perioadă scurtă de dezechilibru, sunt mobilizate imediat resursele de apărare-adaptare. Într-o primă etapă în acest stadiu pot fi identificate fenomene de șoc: hipotensiune, hipotermie, hemoconcentrație, edem, hipocloremie, creșterea permeabilității capilare, depresiunea sistemului nervos, urmate într-o etapă imediat următoare de fenomene de contrașoc: hipertrofie și hipersecreție corticosuprarenaliană însoțite de descărcarea masivă de ACTH, eozinopenie, hipercloremie etc. În această fază modificările și dezechilibrele apărute nu depășesc limitele homeostazice. Cele mai importante modificări adaptative interesează atât sistemul nervos vegetativ simpatic cât și sistemul adrenergic.

2.- ***Stadiul de rezistență*** – începe odată cu acțiunea hormonilor corticosuprarenalieni (cortizol), norepinefrinei și epinefrinei. Se caracterizează printr-o creștere a rezistenței organismului față de agentul stresant care a determinat S.G.A. și o limitare a posibilităților de răspuns nespecific la agresiuni din partea altor agenți stresanți.

Se intensifică participarea factorilor neuro-endocrini catabolizanți dar și a celor anabolizanți prin descărcarea importantă de hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni.

Modificările induse de agentul stresant tind să depășească limitele homeostatice și în funcție de promptitudinea și eficiența mecanismelor adaptative se poate reveni la starea homeostazică sau se trece în stadiul următor.

3.- **Stadiul de epuizare** – nu este un stadiu obligatoriu. Acest stadiu caracterizează perioada de sfârșit a bolii, când atât reacțiile implicate în rezistența nespecifică cât și cele implicate în rezistența specifică, scad ducând la falimentul capacității reactive și în final la moarte.

Sindromul general de adaptare are meritul de a descrie un mod de reactivitate nespecifică a organismului față de unii agenți cauzali cu intenția de a menține sau restabili homeostazia morfo-funcțională a organismului.

Deși în cadrul sindromului general de adaptare Selye situează în plan central modificările axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, în care CRH (corticotropin releasing hormone) și cortizolul sunt considerați adevărați hormoni de stres, acesta nu trebuie suprapus stresului datorită faptului că organismul nu reacționează întotdeauna prin paternul S.G.A. în fața oricărui tip de agent stresant.

Selye definește stresul ca un dezechilibru biochimic sau fizic a lichidului celular sau tisular datorat modificărilor ambientale exterioare sau din interiorul organismului, modificări ce necesită un răspuns capabil să acționeze împotriva acestui dezechilibru.

S-a demonstrat că stresul este un însoțitor inevitabil al vieții. Lipsa solicitărilor determină în timp o deteriorare progresivă a funcțiilor psihice și fizice. Se deduce că stresul nu caracterizează întotdeauna ceva dăunător și din această cauză s-au definit noțiunile de “eustres” și “distres”.

Eustresul definește reacțiile ce asigură rezistența și menținerea homeostaziei. În categoria eustresului sunt incluse fenomenele plăcute: râsul, satisfacția, succesul, etc. care Eustresul implică uneori modificări neuro-umorale mai importante decât stresul fizic sau psihic. se produce creșterea secreției de endorfine (neurohormon modelator al plăcerii).

Distresul definește reacțiile disproporționate care dezorganizează capacitatea de adaptare, induce un potențial nociv pentru organism și provoacă boala. Un astfel de stres este considerat cauză a îmbolnăvirii și îmbătrânirii.

Pe baza definiției de mai sus Selye identifică trei componente distincte ale stresului fiziologic:

1. agenții stresanți exo sau endogeni care inițiază dezechilibrul;
2. modificările chimice sau fizice produse de agenții stresanți;
3. reacția de răspuns a organismului la aceste modificări.

Alți cercetători au arătat că răspunsul la stresul fiziologic apare de asemenea în stresul psihic ori emoțional.

Mai târziu, în 1971, alți cercetători, printr-o serie de experimente demonstrează că apariția S.G.A. este dependentă de factori psihologici care însoțesc agenții stresanți. Ei demonstrează că o serie de factori incluzând grade diferite de disconfort, necazuri, supărări pot fi implicați în apariția răspunsului fiziologic la stres (54). Cercetările făcute în ultimi 25 de ani au arătat o sensibilitate remarcabilă a epifizei și corticosuprarenalelor la factori emoționali, psihologici și sociali. În urma acestor noi date o serie de fiziologi au început să nu mai accepte ipoteza răspunsului nespecific elaborat de Selye, în special datorită faptului că este incompatibilă cu principiile fiziologice ale homeostaziei.

Homeostazia a fost definită de către Cannon ca suma proceselor prin care organismul își menține o compoziție relativ constantă. Această teorie a evoluat în timp ajungându-se astăzi la ipoteza că homeostazia reprezintă suma proceselor prin care organismul își menține echilibrul dinamic.

Prin prisma acestor noi teorii rolul răspunsului la stresul fiziologic este acela de a menține acest echilibru dinamic al organismului.

Răspunsul la stres implică:

1. sistemul nervos vegetativ simpatic;
2. sistemul endocrin - hipofiza și corticosuprarenala;
3. sistemul imun.

Răspunsul la stres apare atunci când un agent stresant este prezent în organism sau este perceput de acesta.

În explicația sa asupra răspunsului la stres Selye propune doi factori care determină acest răspuns:

- proprietățile agentului stresant,
- condiționarea individului de a fi stresat.

Majoritatea stresorilor produc atât răspunsuri specifice cât și nespecifice. Răspunsurile specifice alertează individul asupra prezenței agentului stresant, în timp ce răspunsurile nespecifice, care implică răspunsuri neuro-endocrine, precum creșterea activității sistemului nervos vegetativ, acționează în sensul menținerii sau restabilirii normalului și sunt independente de răspunsul specific.

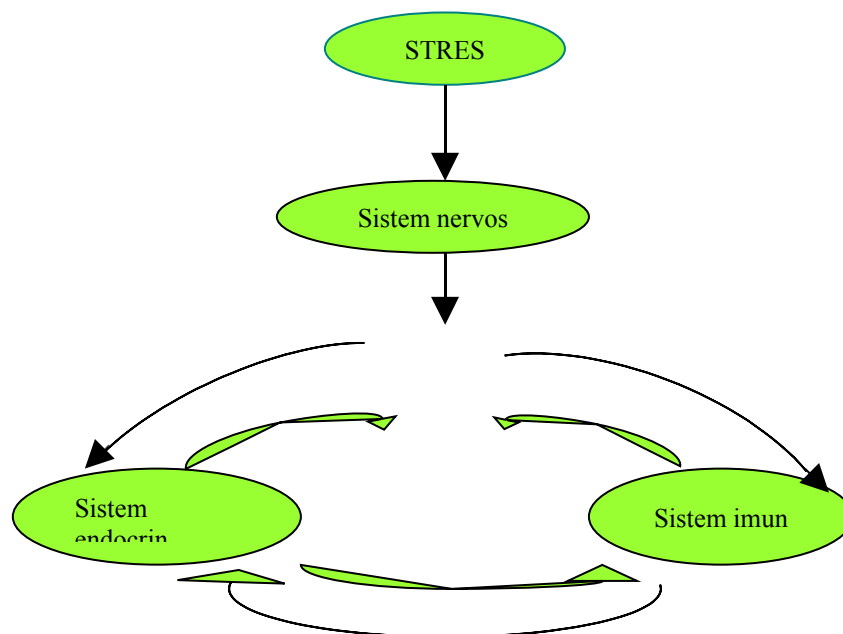


Fig. 1. Schema interacțiunii dintre sistemul nervos, endocrin și imun (Mc Cance,1998) .

Abilitatea aceluiași agent stresant de a produce răspunsuri diferite sau chiar îmbolnăviri la indivizi diferiți arată capacitatea de adaptare individuală sau așa cum o denumea Selye *factor condiționat*. Acești factori condiționați pot fi interni (predispoziție genetică, vârstă, sex, etc.) sau externi (expunerea la agenți ambientali, tratament cu anumite droguri, factori dietetici, etc.).

Manifestările răspunsului la diferiți agenți stresanți reflectă în cea mai mare parte, aspectele nespecifice ale răspunsului la stres. Aceste răspunsuri includ sistemul nervos vegetativ, sistemul endocrin, sistemul imun și sistemul muscular și osos. Integrarea acestor răspunsuri, care apar la nivelul sistemului nervos central este echivocă și complexă. Ea se bazează pe comunicări între cortexul cerebral, sistemul limbic, talamus și hipotalamus, și formațiunea reticulată. Talamusul funcționează ca un releu pentru impulsurile care vin din toate regiunile corpului și are o importanță deosebită în sortarea și distribuirea impulsurilor senzoriale. Formațiunea reticulată modulează tulburările mentale, activitatea sistemului nervos autonom și tonusul mușchilor scheletici (56).

Hipotalamusul modulează atât răspunsul sistemului endocrin cât și a sistemului nervos autonom. Sistemul limbic este implicat în răspunsul emoțional (teamă, furie, confuzie, supărare).

Răspunsul sistemului nervos autonom

Manifestările răspunsului sistemului nervos autonom în stres au fost denumite *răspunsul de luptă sau fugă*. Acesta este cel mai rapid răspuns la stres și reprezintă de fapt un răspuns de supraviețuire. În fața unui pericol alternativa este clară: fuge sau luptă. Frecvența cardiacă și cea respiratorie cresc, mâinile și picioarele devin umede, pupilele se dilată, gura devine uscată, activitatea tractului gastrointestinal scade. Sistemul nervos autonom este și el implicat dar în situații mai puțin periculoase; de exemplu el controlează răspunsul circulator al activităților curente precum trecerea de la poziția șezând sau culcat la poziția ortostatică.

Răspunsul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian

Acesta este de fapt răspunsul care reglează nivelul cortizolului plasmatic. Producția de cortizol de către suprarenală se află sub controlul hormonului adrenocorticotrop (ACTH) secretat de hipofiza anterioară. Secreția de ACTH la rândul ei este controlată de corticotropin releasing hormon (CRH) eliberat de hipotalamus. Influența emoțiilor și a stresului asupra producției de cortizol este în mare măsură realizată de către sistemul nervos central prin intermediul hipotalamusului. Cortizolul este implicat în menținerea constantă a nivelurilor plasmatică ale glucozei, facilitează metabolismul lipidic, și modulează funcțiile sistemului nervos central. În plus cortizolul afectează umoverul mineral la nivelul osos, hematopoieza, funcțiile musculare, răspunsul imun și funcția renală (48).

Reacția organismului la factorii de stres nu se limitează numai la axul hipotalamo-hipofizo - corticosuprarenal, ci vor fi antrenate și celelalte glande endocrine. Hormonul de creștere și prolactina eliberați de hipofiza anterioară sunt crescuți în diferite situații de stres (cateterism cardiac, terapie cu electroșocuri, gastroscopie, intervenții chirurgicale, febră, exerciții fizice intense etc). de asemenea s-a asociat creșterea valorilor somatotropului și în cazul stresului psihic (examene, vizualizarea filmelor de acțiune cu scene de violență, înaintea eforturilor fizice deosebit de grele etc). Supunerea îndelungată la stimuli stresanți (stres cronic) duce la scăderea nivelelor plasmatică ale hormonului de creștere. Datorită prezenței receptorilor specifici pentru GH pe membrana limfocitară acest hormon este implicat și în răspunsul imun. Prolactina ca un mesager secundar pentru interleukina 2, are și un efect potențator asupra activității și diferențierii limfocitelor B.

Răspunsul imun

Foarte multe stări morbide sunt în prezent asociate cu perturbări imune în condiții de stres. Mecanismul prin care stresul induce perturbarea răspunsului imun nu este încă pe deplin elucidată. Experimente din ultimii ani sugerează că răspunsul imun, sistemul nervos și cel endocrin prezintă interrelații strânse prin intermediul neurotransmițătorilor, neuropeptizilor și al produșilor celulari din imunitate.

Diferite componente ale răspunsului imun sunt potențial afectate de toți producătorii neuro-endocrini cunoscuți așa cum și invers, producătorii celulari ai răspunsului imun, citokinele, au efecte asupra sistemului nervos și endocrin.

Concepția cortico-viscerală - elaborată de Pavlov și școala rusă de fiziologie, acordă importanța majoră consecințele pe care le au dereglările proceselor fundamentale (excitație și inhibiție) de la nivelul scoarței cerebrale. Plecând de la experimente efectuate pe câini și apoi după eforturi de transpunere a rezultatelor la om, s-a emis ipoteza conform căreia mecanismul patogenetic principal ar fi cel nevrotigen. Conform acestei teorii se înțelege că în condiții de suprasolicitare, brutală sau moderată dar prelungită, a proceselor de excitație sau inhibiție, se produce o tulburare a raporturilor dinamice dintre aceste două procese, fapt ce provoacă tulburări ale corelației cortico-subcorticale care se răsfrâng asupra metabolismului celular general și a activității sistemelor funcționale, prin dereglarea mecanismelor de integrare nervos-vegetativ și endocrin. În clinică, așa-numitele boli cortico-viscerale (ulcerul gastro-duodenal, HTA, boala Basedow etc.) ar apărea în condițiile de suprasolicitare generate de mediul social neprielnic (suprasolicitări nervoase, emoții negative prelungite, eforturi de adaptare la condițiile sociale în plină evoluție etc) la care trebuie adăugate particularitățile constituționale nevrotigene. Ca viziune integrativă despre organism, în lumina acestei concepții se consideră că nu există boli locale, ci numai boli generale.

Concepția sindromului de iritație vegetativă (Relly) – pune accentul pe modificările vegetative simpato-adrenale și parasimpatice asupra microcirculației care ar determina modificarea debitului sanguin și a permeabilității vasculare cu producerea de tulburări metabolice locale ce duc la modificări distrofice, acumulare de apă și electroliți în spațiul interstițial și chiar producerea de leziuni (ulcerații, infarctizare, necroză).

Pornind de la această concepție, pe care o combină cu elemente din Sindromul General de Adaptare, elaborat de Selye, Laborit dezvoltă *teoria agresologică* a bolilor. El consideră că în tabloul bolii trebuie să deosebim *sindromul lezional* – manifestat prin alterări locale și sistemice și *sindromul reacțional* – manifestat prin reacții de apărare/compensare locale și generale. Sindromul care urmează unei agresiuni este caracterizat printr-un dezechilibru postagresiv și prin eforturile organismului de reechilibrare. În ansamblu se poate vorbi că apare o Reacție Oscilantă Postagresivă (ROPA) numită și Reacția Sistemică Postagresivă (RSPA) în care se poate distinge o reacție neuro-vegetativă și una endocrină, manifestate inițial printr-o fază catabolică urmată imediat de una anabolică.

Concepția psihosomatică – admitând omul ca ființă tridimensională, trebuie să recunoaștem importanța factorilor psihici și a celor sociali în geneza bolii. Concepția psihosomatică urmărește punerea în evidență a rolului factorilor psihici în patogenia bolilor somatice, dar totodată, studiază mecanismele de transpunere a tulburărilor psihice în simptome somatice.

Posibilitatea ca un conflict psihic să genereze boli somatice este condiționată în mare măsură de teren, care la rândul său depinde de factorii genetici, ca și de condițiile în care s-a dezvoltat individul. Prin somatizarea unui afect se înțeleg fenomenele neurovegetative, circulatorii, respiratorii, hormonale, etc. ce însoțesc orice stare afectivă. Conflictul psihic determină tulburări generalizate.

Concepția leziunii biochimice – Leziunea biochimică este consecința unei alterări moleculare, a unor proteine structurale (colagen, țesut elastic) sau funcționale (de membrană, receptor, hormon) sau a unor sisteme enzimatic.

Leziunea biochimică primară constă în absența, diminuarea sau creșterea activității unor enzime sau orice perturbare a activității sale și reprezintă punctul de plecare a unui proces patologic. În patologie leziunea biochimică poate interesa preponderent una din componentele microcosmosului celular (membrană celulară, lizozomi, mitocondrii, reticul endoplasmatic ribozomi etc).

Se susține că în patologia clinică rolul cel mai important ar reveni leziunii enzimatică fapt ce a dus la descrierea unui grup aparte de afecțiuni – enzimopatiile. Ele se produc prin:

1. dereglarea sintezei enzimelor: enzima poate fi scăzută sau absentă datorită unui deficit genetic;
2. dereglarea activității: enzima poate fi inhibată de un agent chimic, datorită unui deficit de Co-enzimă sau a unui deficit de substrat;
3. intensificarea activității sau degradării enzimatic.

Specificitatea morbidă, așa cum este întâlnită în clinică, este determinată îndeosebi de sediul tisular sau visceral în care predomină leziunea biochimică.

De exemplu la nivelul mucoasei gastrice, leziunea biochimică va determina tulburarea sintezei de HCl, mucus, ducând la apariția unui sindrom de hiper-sau hipoaciditate.

Proteinele de stres.

Când celulele și țesuturile sunt expuse la diferiți stimuli, ele răspund printr-o producere rapidă a unui set, înalt conservat, de proteine numite HSP (Heat Shock Proteins - denumire susținută de Lindquist și Kumar în 1992).

Numele de HSP pornește de la faptul că inițial, aceste proteine au fost descoperite după inducerea șocului caloric, hipertermic .

Datorită caracterului generalizat al răspunsului de producere și apariție a HSP după contactul cu diferiți stresori, unii cercetători (Gonzalez) folosesc termenul de proteine de stres (PS).

Creștere expresiei proteazelor bacteriene, sugerează existența unei suprasarcini pentru sistemul celular proteolitic. Prezența unor proteine

denaturate și necesitatea de a le înlătura din interiorul celulei este adevăratul semnal pentru inducerea HSP.

Cea mai mare parte dintre HSP sunt constitutiv exprimate în celule și sunt răspunzătoare pentru creșterea și diferențierea celulară.

Creșterea expresiei HSP depinde de activitatea metabolică a celulei, fiind foarte înaltă în celulele care au rol secretor sau sunt în creștere. De asemenea în celulele infectate cu virusuri litice, în care se impune o sinteză crescută a proteinelor, expresia HSP este crescută.

Când celula este supusă unui stresor, "mașinăria" de sinteză proteică sau maturarea sistemelor proteice este modificată pentru acumularea proteinelor replicate, care rezultă din inducerea unuia sau mai multor tipuri de HSP. La nivel nuclear granulele pericromatiniene, reprezentând forme neprocesate ale HSP + ARN m, acumulate în nucleu, indică existența unor modificări în ARN, cum ar fi asamblarea ribozomilor la nivelul nucleolilor și a altor complexe ribonucleoproteice. Agregarea acestor proteine apărute în nucleoli se corelează, în același timp cu inhibarea procesării ARN ribozomal și biogeneza ribozomilor. Efectul asupra citoscheletului sau filamentelor intermediare, distribuite ca o rețea fină în citoplasmă constă în aglomerarea acestor filamente și redistribuirea lor în formă de colivie în jurul nucleului, urmată de redistribuirea mitocondriilor și polizomilor către aceeași zonă.

Observațiile de microscopie electronică apreciază existența swellingului mitocondrial, a cristelor proeminente și expansiunea spațiilor dintre cristele, fenomene, care reflectă inhibarea funcției mitocondriale odată cu scăderea nivelului de ATP din celulă, datorită stresului. Alterarea mașinăriei secretorii de proteine este esențială în special la nivelul aparatului Golgi, care se dezintegrează și se fragmentează. Aceste modificări sunt reversibile. Pentru aceeași perioadă de timp nu se produce nici o modificare în celulele gliale. Creșterea expresiei HSP 70, după ischemie, în neuronii piramidali ai hipocampului este considerată ca dovadă asupra posibilității de stimulare a expresiei diferitelor forme de HSP, de către diferiți stresori, cu sublinierea că nu toate HSP ar avea un efect protector în realitate (80).

Se insistă tot mai mult asupra ipotezei conform căreia alterările intracelulare datorită stresului sunt secundare alterărilor chimice și metabolice ale fluidului din mediul înconjurător extracelular.

Expresia genică

Modificarea expresiei receptorilor, ca răspuns al funcțiilor genice față de stres, se manifestă în două modalități la fel de frecvente: creșterea densității receptorilor 5HT, NMDA. (N metil D aspartat) Down regulation cu efect de desensitizare la stresori și creșterea concomitentă a toleranței încrucișate (cross tolerance).

Variabilitatea genetică a mediatorilor endogeni, care constituie direcțiile sau căile evolutive ce se deschid odată cu producerea contactului dintre organism și stresor, guvernează extinderea răspunsului la stres. Toate genele, care codifică proteinele implicate în transducția diferitelor cascade enzimatice intra și extracelulare, sunt răspunzătoare de diferențierile sau de variabilitatea extraordinară interindividuală observată în legătură cu răspunsul la stres(80).

Studiul genetic aprofundat și mai ales observațiile efectuate asupra expresiei genice a diferiților mediatorii endogeni, a devenit extrem de important pentru cercetători. Noile cunoștințe genetice au adus posibilitatea aprecierii individualizate a riscului de dezvoltare a răspunsurilor anormale, aberante ale unui organism la diferite forme de stresori. Datorită acestui fapt, unii pacienți pot beneficia mai mult decât alții de strategiile antimediatorii, cunoscute fiind predispozițiile lor genetice de a elibera un nivel mai ridicat de mediatorii la semnalele transmise de stresori (22).

INFLAMAȚIA

Definiție: este o reacție de apărare complexă, nespecifică, dezvoltată de organism în condițiile unei agresiuni localizate eficiente, care include fenomene alterative, fenomene reacționale vasculo-exudative și proliferative și fenomene reparatorii.

Inflamația este un proces biochimic și celular care apare în țesuturile vascularizate, ca reacție de apărare, declanșată de pătrunderea unor agenți patogeni în țesuturile organismului.

Când celulele sau țesuturile sunt afectate, apare un răspuns rapid al țesuturilor înconjurătoare, acest răspuns fiind definit ca *proces inflamator*.

Inflamația este o reacție vasculară al cărei rezultat este trecerea plasmiei, a substanțelor dizolvate în ea și a celulelor sanguine din patul vascular, în țesutul interstițial din jurul ariei afectate, realizându-se exudatul inflamator.

Inflamația este nespecifică deoarece, indiferent de natura agentului etiologic au loc aceleași tipuri de modificări. Secvența proceselor inițiate de orice agent patogen inflamator la nivelul unui țesut este predeterminată, mecanismele nespecifice fiind identice. Rezultatul este eliberarea de mediatori solubili, care vor acționa local și sistemic.

Cauzele inflamației sunt numeroase și variate. Este esențial de înțeles că inflamația și infecția nu sunt sinonime.

Infecția – apare datorită prezenței unui microorganism viu în țesuturile organismului.

Clinic inflamația locală este caracterizată de patru semne și simptome descrise încă din primul secol al erei noastre de către Celsius. Acestea sunt: durerea (dolor), roșeață (rubor), căldura (calor), tumefierea (tumor), la care se adaugă impotența funcțională a organismului sau a regiunii afectate (*functio laesa*).

Abia mult mai târziu, în secolul XIX, după dezvoltarea microscopiei, cercetătorii au putut investiga modificările celulare ale inflamației.

Julius Cohnheim a observat trei modificări caracteristice la nivelul microcirculației (arteriale, capilare, venule) în zona afectată.

1. crește fluxul sanguin în zona afectată;
2. permeabilitatea vasculară crește, rezultând exudatul prin trecerea plasmiei, a proteinelor plasmatiche din patul vascular în țesuturi;
3. leucocitele aderă de peretele intern al vaselor, apoi migrează prin peretele acestora spre locul afectat.

În contrast cu procesele imune, care sunt antigen-specifice și care au "memorie", procesul inflamator este nespecific deoarece se desfășoară

aproximativ identic indiferent de stimuli și evoluează de aceeași manieră chiar și la a doua expunere la același stimul.

Se vorbește despre un proces inflamator acut și unul cronic. Cel acut, spre deosebire de cel cronic, este autolimitat și durează până când agresiunea ce a avut loc dispare.

Factori etiologici ai inflamației:

- microorganisme patogene (bacterii, virusuri, fungi, rickettsii, etc.);
- agenți fizici (radiații, energie electrică, frig, căldură, traume mecanice,etc);
- substanțe chimice exogene (dextran, caolin) și endogene (acizi biliari, uree în condițiile eliminării lor pe alte căi decât cele fiziologice);
- ischemia;
- produși rezultați din distrugerii tisulare;
- processe imune (autoimune);
- processe degenerative; proliferări reactive;
- proliferări neoplazice.

În condițiile unei reactivități normoergice, deosebit de importantă pare a fi „cantitatea” agentului patogen. Pentru unii agenți etiologici, efectul este dependent de doză: radiațiile ionizante în doze mici au efect antiinflamator, în special în inflamațiile septice (fie pe baza unui efect bactericid, fie prin modificarea funcțiilor leucocitare), pe când în doze mari au efect proinflamator (prin alterarea permeabilității capilare și membranare).

Clasificarea reacțiilor inflamatorii se face după mai multe criterii:

- fiziopatologic: - localizată
- reacție sistemică inflamatorie
- de specificitate: - nespecifice (banale)
- specifice (TBC, boala Hodgkin, imunologice)
- anatomo-clinic: - alterative
- exudative (seroase, catarale, hemoragice, purulente)
- proliferative (granuloame)
- clinic: - acute
- subacute
- cronice
- evolutiv: - cu evoluție spre cronicizare
- cu evoluție spre vindecare- prin restitutio ad integrum
- prin cicatrizare: primară sau secundară

Reacția inflamatorie acută

Reacția inflamatorie acută începe cu afectarea tisulară, produsă prin: traumatisme – forțe mecanice, de privarea de oxigen, de privarea de substanțe nutritive, defecte imune sau genetice, agenți chimici, microorganisme,

temperaturi extreme, expunerea la temperaturi scăute sau crescute, radiații ionizate (3). Procesul inflamator poate fi de asemenea declanșat de celule necrozate care pot fi self sau nonself provenite de la diverse microorganisme sau paraziti morți. Spre deosebire de răspunsul imun, care necesită zile pentru a se declanșa, efectele vasculare ale inflamației apar în secunde.

Modificări vasculare locale

Mai întâi arteriolele din jurul locului afectat suferă o vasoconstricție bruscă. După scurta vasoconstricție reflexă, urmează o fază de dilatație a arteriolelor, capilarelor și venulelor postcapilare. Drept urmare crește debitul sanguin local de aproximativ 10 ori și reprezintă substratul hiperemiei locale (rubor, calor). Fenomenul poate dura până la 24 ore și este condiționat reflex și umoral de mediatorii eliberați în focarul inflamator (tumor).

Concomitent are loc o creștere a permeabilității capilarelor și venulelor și se formează edemul local. Inițial creșterea permeabilității este redusă și se datorează doar vasodilatației, permițând ieșirea extravasculară a unui lichid cu o concentrație redusă de proteine, numit transudat.

Sub influența histaminei, serotoninei, și a altor mediatorii ai inflamației, se activează sistemul contractil intracelular al celulelor endoteliale, ele devin globuloase și cresc spațiile intercelulare. Astfel proteinele plasmatică (albumine, globuline, fibrinogen) trec prin peretele vascular în țesuturile din jur în cantitate mai mare și transudatul se transformă în exudat (lichid inflamator bogat în proteine).

Vasodilatația activă determină treptat o încetinire a circulației sanguine, iar dacă injuria sau efectele ei persistă, se transformă în vasodilatație paralică cu stază locală.

La aceste fenomene contribuie: scăderea tonusului vascular local; efectul compresiv al edemului inflamator asupra segmentului venular al microcirculației, creșterea vâscozității sângelui ca urmare a formării edemului. Toate aceste modificări, adăugate la injuria tisulară, activează coagularea și favorizează producerea de microtrombi.

Simultan cu activarea coagulării se stimulează și sistemul kininelor, cu formarea bradikininei. Ea este raspunzatoare în cea mai mare parte de durerea care însoțește reacția inflamatorie

Toate modificările vasculare locale în ansamblu determină două grupe de efecte:

- pe de o parte, prin stază și edem, contribuie la izolarea procesului inflamator;
- pe de altă parte, prin scăderea vitezei de circulație locală și creșterea permeabilității favorizează constituirea infiltratului leucocitar inflamator.

Aspectele clinice locale ale inflamației acute sunt consecința

modificărilor vasculare:

- calor (căldura) și rubor (eritemul) se datorează vasodilatației
- tumor (tumefacția) se produce prin edem
- dolor (durerea) este consecința presiunii exercitate de exudat pe terminațiile nervoase.
- functio laesa (alterările funcționale) prin modificările inflamatorii locale și edemul local, în special.

Dilatația arteriolară crește presiunea în microcirculația regională care duce la trecerea plasmei și celulelor sanguine în țesuturi și apariția exudatului.

Exudatul duce la apariția edemului și a tumefacției locale.

Pe măsura ce plasma părăsește patul vascular trecând în țesuturi sângele devine mai vâscos și fluxul sanguin în regiunea respectivă scade.

Leucocitele migrează către pereții vasculari și aderă la aceștia.

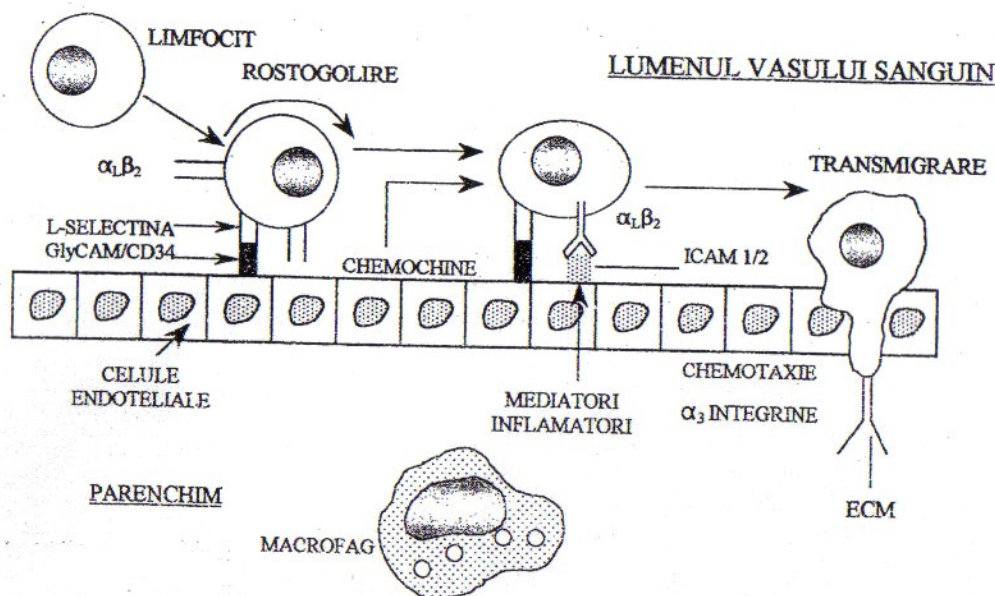


Fig.2. Adeziunea și migrarea leucocitelor (Pleșca Manea, 1998)

În același timp mediatorii biochimici stimulează celulele endoteliale care captușesc capilarele și venulele și acestea se retractă creând la jonctiunea dintre celulele endoteliale spații (gap-uri).

În felul acesta leucocitele, care în mod normal nu pot traversa peretele vascular se strecoară în interstițiu prin spațiile lăsate libere de contracția celulelor endoteliale.

Această fază de permeabilitate vasculară crescută continuă pe tot parcursul reacției inflamatorii permițând celulelor sanguine și proteinelor

plasmatică să se acumuleze continuu în țesutul inflammat crescând cantitatea de exudat (52).

Modificări de dinamică leucocitară

Presupun marginația, aderarea, diapedeza și migrarea leucocitelor.

Marginația și apoi *aderarea leucocitelor* la endoteliul vascular debutează odată cu scăderea vitezei de circulație a sângelui. Presupun fie existența unor modificări la nivelul endoteliului (creșterea numărului de receptori glicoproteici pentru integrine de tipul C_{3b1} , LFA-1, a proteinelor de adeziune-selectine, mobilizarea receptorilor pentru factori chemotactici și opsonine), fie modificări la nivelul leucocitelor cu creșterea adezivității leucocitare sub acțiunea factorilor chemotactici tisulari (C_{5a} , LTB_1 , IL8).

Sub acțiunea factorilor chemotactici din spațiul extravascular, fagocitele își cresc mobilitatea și migrează direcțional (chemotaxie) în țesuturi. *Migrarea spre țesuturi (diapedeza)*, semnificând trecerea leucocitelor din sistemul vascular în interstițiu, este un fenomen activ care debutează cu emiterea unui pseudopod leucocitar ce se infiltrează într-o joncțiune interendotelială postcapilară mărită prin procesul de hiperpermeabilizare discutat anterior.

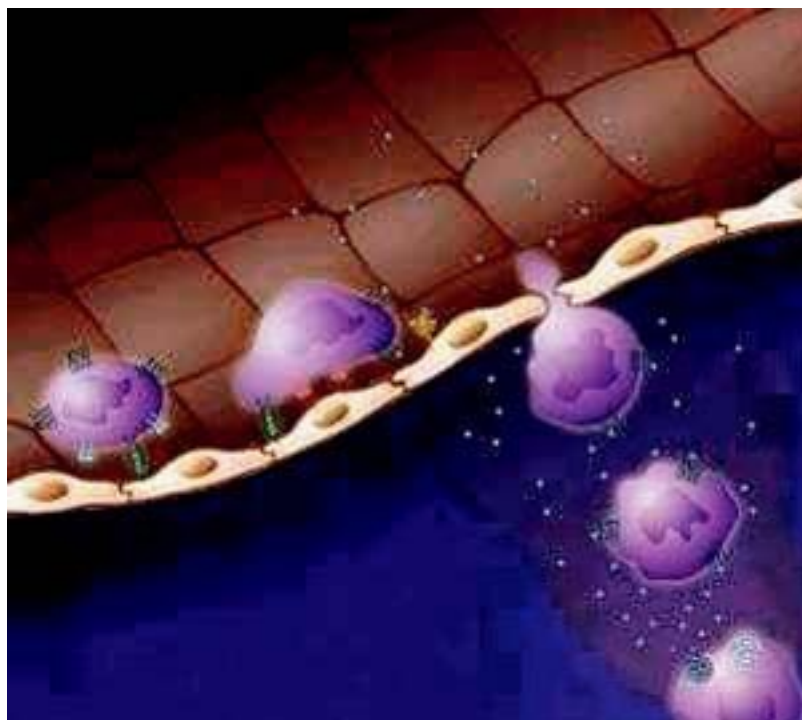


Fig.3. Diapedeza

Factorii chemotactici pot fi endoteliali, tisulari sau bacterieni:

- chemokine (citokine chemotactice pentru neutrofile, monocite și limfocite);
- fracțiuni ale complementului (C_{5b} , C_{3a} , C_{5a});
- histamina, serotonina, bradikinina;
- prostaglandine și leucotriene;
- produși de degradare ai fibrinei(PDF);
- compuși adenilici;
- lizolecitina plasmatică activă;
- lipopolizaharidele bacteriene, etc.

Ajunse în țesuturi neutrofilele eliberează enzime (colagenază, elastază) care contribuie la delimitarea leziunilor. Neutrofilele (favorizate de fibronectină) fagocitează produsele patologice opsonizate în prealabil de IgG și fracțiunea C_{3b} a complementului. Simultan cu fagocitoza crește producția de radicali liberi ai oxigenului la nivelul polimorfonuclearelor (PMN neutrofile), care, împreună cu mieloperoxidaza, clorurile și proteinele cationice realizează distrugerea microorganismelor. Lizozimul și proteazele acide ajută la digerarea resturilor microbiene. Se discută despre o posibilă implicare a mieloperoxidazei în stoparea procesului inflamator prin inactivarea factorilor chemotactici și imobilizarea celulelor fagocitare.

Ajunse în spațiul interstițial aceste celule și proteine plasmatică vor stimula și controla mai departe celelalte faze ale procesului inflamator pe de o parte și vor interacționa cu componente ale răspunsului imun pe de altă parte.

Neutrofilele sunt primele fagocite ce ajung la locul inflamației. Ele fagocitează: bacterii, celule moarte, detritusuri și apoi mor, alcătuind puroiul ce este eliminat fie spre epiteliul fie spre sistemul limfatic. Următoarele fagocite care ajung la locul inflamației sunt monocitele și macrofagele care acționează aproximativ de aceeași manieră ca și neutrofilele dar pe o perioadă mai lungă și într-o fază mai avansată a răspunsului inflamator. Monocitele sanguine, având o mobilitate mai redusă și o rezistență mai crescută decât PMN neutrofile la acidoza locală, sunt ultimele care trec în țesuturi unde se transformă în macrofage. Odată cu apariția și activarea macrofagelor se eliberează o serie de citokine care pătrund în circulație și pe calea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian determinând *generalizarea răspunsului inflamator*. Exista citokine proinflamatorii și citokine antiinflamatorii.

Alte celule ce apar în țesutul inflamator sunt: eozinofilele care ajută la controlul răspunsului inflamator și care acționează direct împotriva paraziților; bazofilele care au o funcție asemănătoare mastocitelor; trombocitele care opresc sângerarea în caz că peretele vascular a fost afectat.

Celulele sanguine își îndeplinesc, în inflamație, rolul lor cu ajutorul a trei sisteme majore de proteine plasmatică:

1. sistemul complementului
2. sistemul factorilor coagulării;
3. sistemul kininelor

Sistemul complementului pe lângă faptul că activează și întreține procesul inflamator, joacă un rol direct în distrugerea celulelor – în special bacterii.

Activarea complementului din serul prezent în interstițiu se realizează fie direct, ca urmare a interacțiunii sale cu proteinele modificate din teritoriul lezat, fie indirect prin intermediul complexelor imune. Activarea cascadei complementului duce la apariția a 2 tipuri de factori implicați în patogenia reacției inflamatorii:

a.-anafilatoxine sau factorii anafilactici (mediatori ai inflamației): C₁-esteraza activează bradikininogenul; determină formarea C₂-C₄ care în prezența Mg²⁺ favorizează scindarea complexului C₃ în 2 fragmente: C_{3a} - anafilatoxină, având efect degranulant specific pentru histamina din mastocit și bazofil, și C_{3b} - favorizând fagocitarea germenilor;

b.-factori chemotactici (C_{5b}, C_{3a}, C₅-C₆). C_{5a} inițiază chemotaxia neutrofilelor, sinteza de leucotriene (LT), agregarea, degranularea și producția de radicali liberi (RL).

Complementul intervine și în activarea lizolecitinei, cu efect hiperpermeabilizant.

Sistemul factorilor coagulării izolează bacteria în țesuturile afectate și împreună cu trombocitele opresc hemoragiile.

Este activat în special în inflamațiile acute. Activarea se poate face specific (prin activarea factorului XII de către mucopolizaharidele (MPZ) alterate) sau nespecific (în urma contactului fibrinogenului extravazat cu proteinele modificate din interstițiu).

Ca urmare a activării sistemului coagulării are loc transformarea fibrinogenului în fibrină (având rol chemotactic pentru PMN și potențial de activare a plasminei) și agregarea și degranularea plachetelor, cu eliberarea histaminei și serotoninei.

Sistemul kininelor ajută la controlul vascular al permeabilității.

Kininele plasmatice apar din kininogenul activat de kaliceină, plasmină, tripsină.

Sunt puternic vasodilatatoare, hiperpermeabilizante, stimulenți ai algoceptorilor.

Kaliceină se formează din prekaliceina plasmatică sub efectul unor activatori (plasmină, fibrinopeptizi, proteaze lizozomale) având efect hiperpermeabilizant și fiind implicată în generarea kininelor plasmatice (22).

Imunoglobulinele reprezintă cel de al patrulea tip de proteine plasmatice care participă la procesul inflamator.

Toate aceste celule și proteine plasmatică, împreună cu substanțele pe care le produc acționează la locul țesutului afectat pentru distrugerea microorganismelor și înlăturarea detritusurilor inclusiv exudatul și celulele moarte.

Desfășurarea procesului inflamator acut și stadiile prin care trece nu sunt greu de înțeles. Mediatorii biochimici și celulele sanguine ce iau parte la un răspuns inflamator acut formează un sistem complex de interacțiuni care de cele mai multe ori începe cu degranularea mastocitelor.

Mastocitele – activează răspunsul inflamator prin două căi:

1. prin *degranulare*, proces care eliberează conținutul granular în matricea extracelulară. Degranularea mastocitelor este stimulată de:

- acțiunea agenților fizici: (căldură, traumatisme mecanice, raze U.V., raze X etc.);
- acțiunea agenților chimici: (toxine, otrăvuri – șarpe, albine, enzime tisulare etc.);
- acțiunea unor compuși imunologici: (IgE, activarea complementului).

Prin degranulare, mastocitele eliberează meditori ce se găsesc în granule:

1. histamina;
2. factorul chemotactic al neutrofilelor;
3. factorul eozinofilic al anafilaxiei;

Acești meditori sunt eliberați într-un timp foarte scurt (secunde) și își exercită imediat efectele lor.

Histamina ca și serotonina – un alt mediator chimic ce este eliberat de trombocite – este o amină vasoactivă. Histamina provoacă: - constricția mușchilor netezi din pereții vaselor mari; dilatarea venulelor postcapilare; retracția celulelor endoteliale ce căpтуșesc peretele capilarelor.

Acestea au efect: creșterea fluxului sanguin în microcirculație și creșterea permeabilității vaselor.

Sub acțiunea factorului chemotactic, neutrofilele sunt atrase spre locul inflamației, ele reprezentând prima categorie de leucocite ce apar în faza incipientă a inflamației acute.

Factorul chemotactic eozinofilic atrage eozinofilele către locul inflamației.

Eozinofilele sunt categoria de leucocite care joacă câteva roluri importante în reacția inflamatorie: - ele sunt fagocite și reprezintă mijlocul principal de luptă al organismului împotriva unor paraziți; dar rolul lor cel mai important în inflamație este de a controla eliberarea de către mastocite a mediatorilor biochimici.

Ca orice mijloc de apărare, reacția inflamatorie este necesară numai într-o arie restrânsă și pentru o perioadă limitată de timp. De aceea, mecanismele de control sunt necesare pentru a preveni extinderea procesului inflamator peste nevoile necesare.

Eozinofilele conțin enzime care degradează aminele vasoactive controlând în felul acesta efectele vasculare ale inflamației.

Aceste enzime includ:

1. histaminaza – care mediază degradarea histaminei
2. arylsulfataza B care mediază degradarea leucotrienelor (LT).

Leucotrienele și prostaglandinele sunt mediatori sintetizați de mastocite.

Leucotrienele (slow reacting substances of anaphylaxis – SRSA) – produc efecte similare cu histamina: contracția mușchilor netezi; creșterea permeabilității vasculare; efect chemotactic asupra neutrofilelor și eozinofilelor.

Leucotrienele par a fi active în fazele tardive ale reacției inflamatorii, ele având efecte mai lente dar de mai lungă durată decât histaminele.

Leucotrienele sunt produse dintr-o fracțiune lipidică, acid arahidonic, eliberat din membrana mastocitelor de o fosfolipază intracelulară care acționează pe membrana fosfolipidică.

Mastocitele sintetizează și prostaglandine care ca și leucotrienele produc creșterea permeabilității vasculare și au efect chemotactic neutrofilic. Ele joacă de asemenea un rol important în producerea durerii. Prostaglandinele sunt lanțuri lungi de acizi grași nesaturați rezultați din acidul arahidonic sub acțiunea unei enzime – ciclooxygenază.

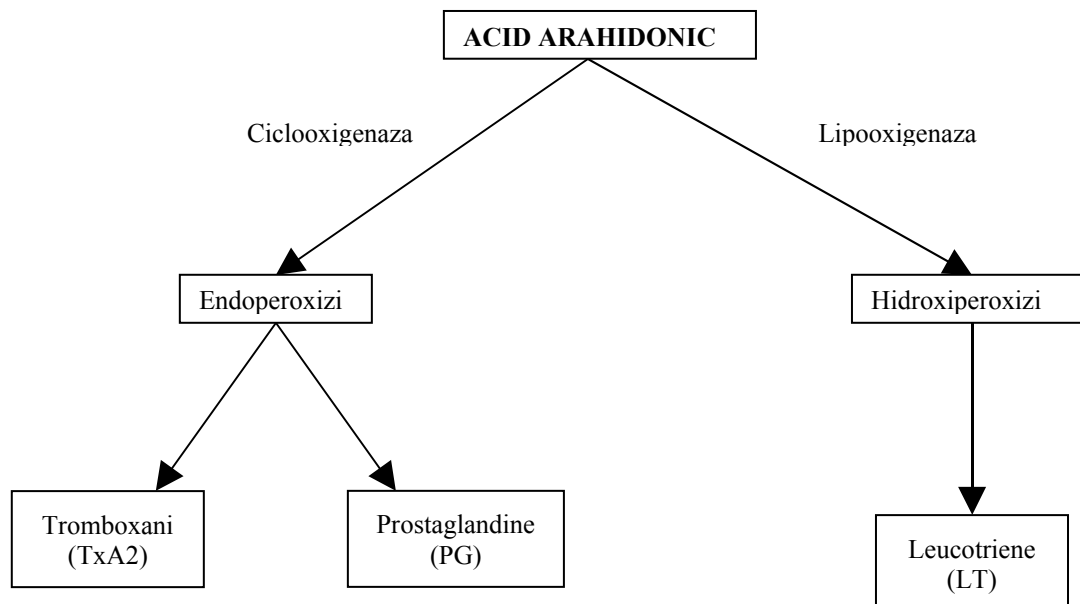


Fig. 4. Mediatorii biochimici ai inflamației sintetizați din acidul arahidonic (Ceamitru, 2000)

Ele sunt clasificate, în funcție de structură în mai multe grupe: E, A, F, și B.

PGE₁ și E₂ produc creșterea permeabilității vasculare și contractia mușchilor netezi, acționând direct pe venele postcapilare. Ele pot deasemenea inhiba unele faze ale inflamației prin supresia eliberării de histamină de către mastocite și a eliberării de enzime lizozomale de către neutrofile.

Amplificarea sau supresia răspunsului inflamator este corelat cu concentrația prostaglandinelor (PG).

Aspirina și alte medicamente antiinflamatoare blochează sinteza de PGE și alte substanțe rezultate din acidul arahidonic inhibând astfel inflamația.

COMPONENTELE CELULARE ALE REACȚIEI INFLAMATORII

Principalele elemente celulare care joacă un rol important în inflamație sunt granulocitele și monocitele/macrofagele.

Granulocitele includ: neutrofilele, eozinofilele și bazofilele.

Monocitele reprezintă forma imatură ce se găsește în sângele circulant, forma matură din punct de vedere imunologic, fiind macrofagele care se află în țesuturi.

Toate aceste celule au rolul de a fagocita dar cele mai importante sunt neutrofilele și macrofagele.

Trombocitele joacă și ele un rol important în inflamație.

După acțiunea factorului agresiv trombocitele interacționează cu factorii coagulării oprind sângerarea. Trombocitele se degranulează eliberând mediatorii biochimici așa cum este serotonina cu efect vasoconstrictor.

Activarea degranulării trombocitelor este stimulată de unii produși ai inflamației: colagenul.

PAF (factorul activator plachetar) se formează din fosfolipidele membranare; stimulează agregarea și degranularea neutrofilelor, inițiază agregarea plachetară și poate contribui la apariția leziunilor tisulare.

Neutrofilele și macrofagele au aproximativ aceleași funcții. Ele circulă în sânge și sunt stimulate de procesul inflamator migrând către peretele vaselor vecine inflamației.

Ajunse în exudat sunt atrase către locul leziunii de factorii chemotactici specifici și păstrate aici de o rețea de fibrină formată în exudatul inflamator.

La locul inflamației fiecare tip de celulă fagocitează celule străine sau moarte până când își termină ciclul vital și moare. Fagocitele moarte devin partea exudatului sau a puroiului ce este drenat spre circulația limfatică sau spre epitelium.

Neutrofilele și monocitele (macrofage) diferă prin:

- viteza cu care ajung la locul inflamației (neutrofilele ajung primele)
- durata de viață cât rămân active (macrofagele au o durată de viață mai mare)
- factorii chemotactici diferiți care le atrag
- gradul de implicare în răspunsul imun

Rolul fagocitelor începe atunci când răspunsul inflamator produce migrarea lor din axul fluxului sanguin către peretele vascular și fixarea lor de acestea la locul inflamației. Acest proces este denumit proces de marginație sau de pavimentare.

Marginația se realizează datorită creșterii puterii de absorbție a celulelor endoteliale din regiunea respectivă, ca rezultat al producerii unei proteine adezive la suprafața fiecărei celule endoteliale.

Procesul de migrație este urmat de cel de diapedeză sau emigrare prin spațiile lăsate libere de rețracția celulelor endoteliale.

În felul acesta fagocitele părăsesc spațiul vascular pătrunzând în spațiul interstițial și țesuturile înconjurătoare.

Odată ajunse în exudatul inflamator, fagocitele sunt atrase către locul inflamației prin fenomene de chemotactism.

Fagocitele răspund la factorii chemotactici deoarece, datorită receptorilor pe care îi au pe membrana lor, ele pot detecta și se pot îndrepta către locul unde concentrația acestor factori este maximă.

Cei mai importanți factori chemotactici pentru neutrofile, eozinofile și monocite sunt reprezentați de: produșii bacterieni; fractiuni ale complementului seric (C_5 și C_{3a}); fibrinopeptide; produșii de degradare ai fibrinei; prostaglandine; factorii chemotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor eliberați de mastocite; factorii chemotactici ai monocitelor eliberați de neutrofile.

Histamina deși nu reprezintă un factor chemotactic favorizează chemotactismul.

Unele toxine bacteriene cum sunt de exemplu streptolizinele streptococi ce inhibă chemotactismul neutrofilelor.

Fagocitoza reprezintă înglobarea în interiorul celulei și apoi distrugerea microorganismelor, celulelor moarte, particulelor străine. Ea începe imediat ce fagocitele au ajuns la locul inflamației. Procesul de fagocitoză implică patru stadii:

- recunoașterea celulei țintă;
- ingestia sau endocitoza ei cu formarea fagozomului;
- fuzionarea lizozomilor fagocitului de peretele celulei ținta (formarea fagolizozomului);
- distrugerea celulei țintă de către enzimele lizozomale.

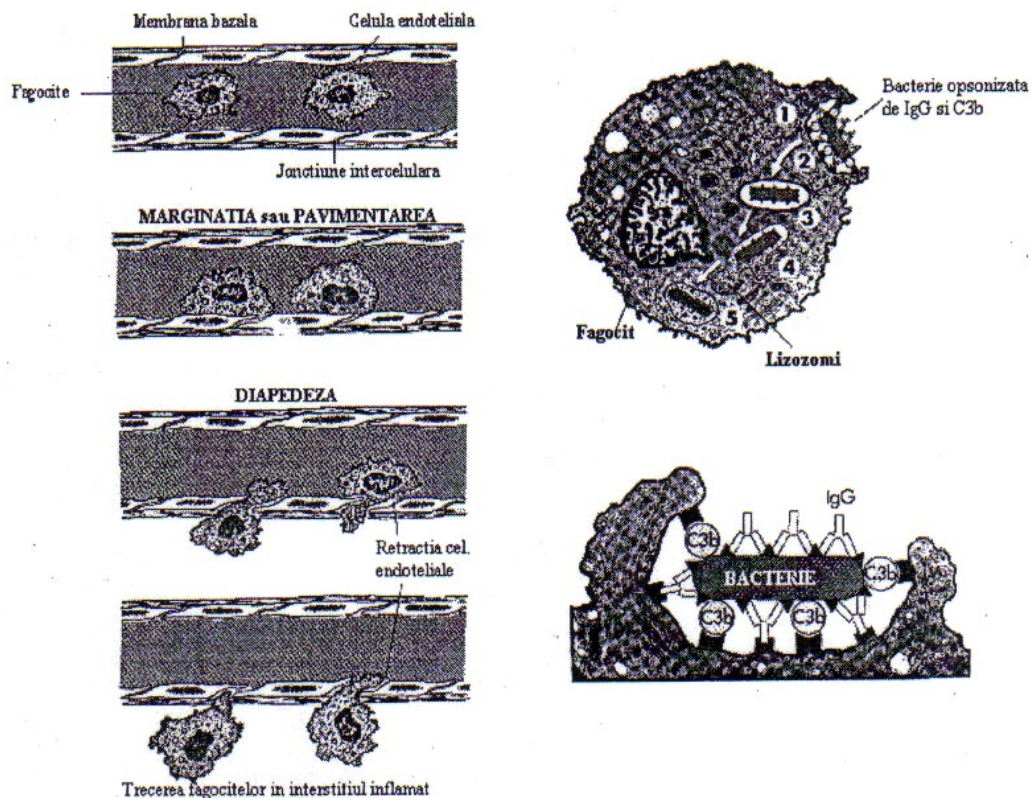


Fig. 5 Procesele de marginație și diapedeză a fagocitelor și fazele fagocitozei (Ceamitru, 2000)

În timpul digestiei, atât celula țintă cât și lizozomii, cu conținutul lor enzimatic, sunt izolate de restul fagocitului printr-o membrană fină, care protejează fagocitul de acțiunea atât a toxinelor microbiene cât și de acțiunea litică a propriilor enzime lizozomale.

Majoritatea fagocitelor pot atrage și digera bacterii ce în prealabil nu au fost opsonizate, dar procesul este lent și în final ineficient. O opsonină este o substanță care face ca o bacterie să fie capabilă de a fi fagocitată. Anticorpul poate juca rolul de opsonină sau poate induce opsonizarea prin componenta C_{3b} a complementului.

Opsonizarea este procesul prin care opsoninele cresc puterea de fagocitoză și este de multe ori necesară deoarece unele bacterii au o membrană externă rezistentă la acțiunea fagocitului.

Înghițirea se realizează prin emiterea de mici pseudopode, trimise de membrana plasmatică ce înconjură microorganismul formând o vacuolă fagocitică intracitoplasmatică numită fagozom.

După formarea fagozomului lizozomii se concentrează în jurul acestuia, membrana lor fuzionează cu membrana fagozomului formand fagolizozomul.

Fagocitoza este însoțită de o explozie a activității metabolice a fagocitului ce are drept urmare formarea de radicali liberi ai oxigenului, radicali extrem de reactivi. Principalul radical liber este peroxidul de hidrogen (H_2O_2) care în combinație cu mieloperoxidaza lizozomică și halogenurile de iod, clor sau brom reprezintă un puternic mecanism de distrugere bacteriană.

Mieloperoxidaza are acțiune distructivă, probabil prin formarea la nivelul suprafeței celulei țintă a unor aldehide toxice.

Procesul de distrugere este favorizat de:

- PH acid (3,5-4,0) din interiorul fagolizozomului, datorat producției de acid lactic
- Prezenței proteinelor cationice care se fixează pe celula țintă și îi distrug membrana
- Elastazele lizozomale ce distrug mucopeptidele din peretele celulei țintă
- Lactoferinei care prin fixarea fierului inhibă creșterea și multiplicarea bacteriană.

Când fagocitul moare membrana se lizează și conținutul citoplasmatic, inclusiv ezimele lizozomale, sunt eliberate. Ele pot produce mari distrugerii ale țesutului conjunctiv înconjurător, dar acțiunea lor este inhibată de alfa-1-antitripsină – o proteină plasmatică sintetizată la nivelul ficatului. Eliberarea produșilor lizozomali contribuie la alte aspecte ale inflamației: creșterea permeabilității vasculare; chemotactismul monocitelor; distrugerea țesutului conjunctiv; activarea sistemelor proteinelor plasmaticice (80).

SISTEME PROTEICE PLASMATICICE

Inflamația este mediată de trei sisteme importante de proteine plasmaticice:

1. Sistemul complementului
2. Sistemul coagulării
3. Sistemul kininelor

Aceste trei sisteme au câteva caracteristici comune:

Fiecare este constituit dintr-o serie de enzime inactive (proenzime).

Când prima proenzima a seriei este convertită în enzimă activă se declanșează o cascadă de reacții în care substratul enzimei activate este componentul următor al sistemului. În felul acesta întreaga cascadă este declanșată pe seama activării primului component. Activarea implică, de obicei scindarea enzimatică a precursorului inactiv (proenzimei) în două sau mai multe componente:

- cea mai mare fracțiune este de obicei enzima activă al cărei substrat este componentul următor al sistemului;

- cea mai mică componentă este de obicei un mediator biochimic al răspunsului inflamator, majoritatea având însă o viață scurtă, datorită inactivării rapide de către alte proteine plasmatiche.

SISTEMUL COMPLEMENTULUI

Este alcătuit din cel puțin zece proteine și reprezintă circa 10% din proteinele plasmatiche circulante. El este cel mai important dintre sistemele proteinelor plasmatiche în reacțiile inflamatorii, deoarece odată activat componentele sale participă la toate fazele răspunsului inflamator. În plus ultimele proteine ale cascadei complementului sint capabile, singure, să distrugă unele microorganisme.

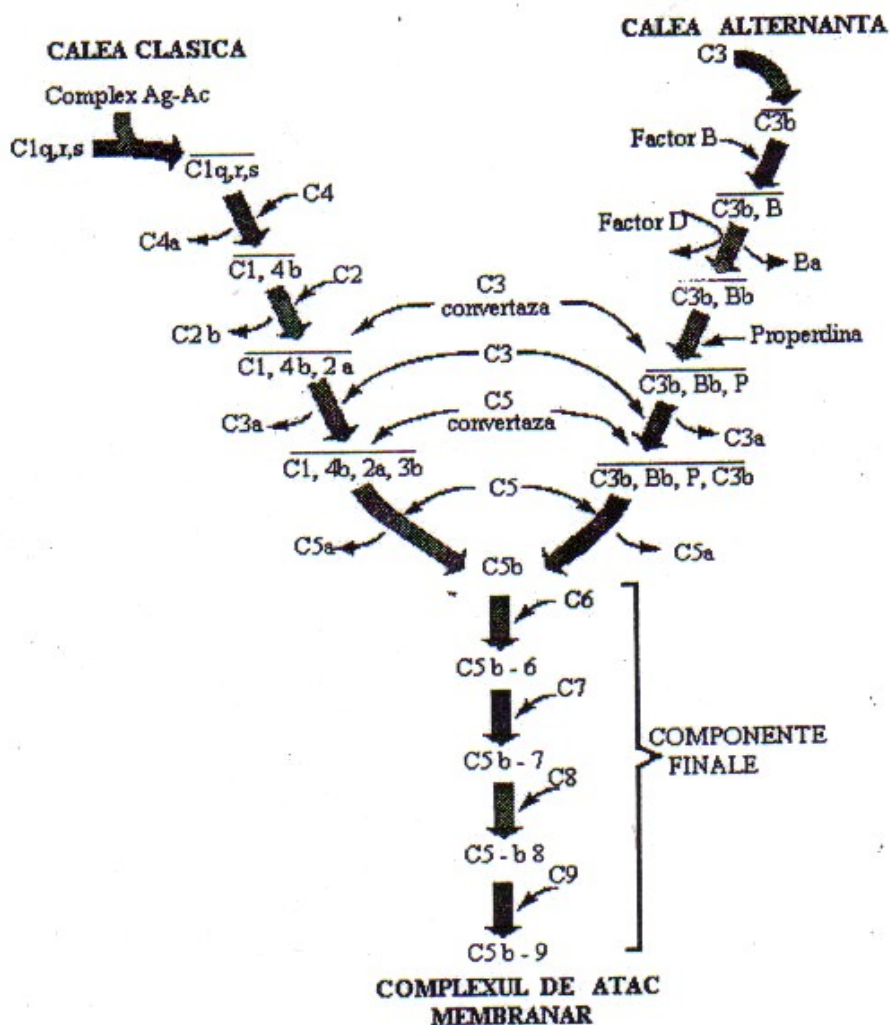


Fig. 6. Căile de activare ale cascadei complementului (Ceamitru, 2000)

Sistemul complementului poate fi activat de complexe antigen-anticorp ca și de bacteriile distruse. Acest mecanism este un mecanism nespecific de autoapărare al organismului chiar când este activat printr-un mecanism specific și anume prin intermediul complexelor antigen-anticorp (imun). Sistemul complementului mediază procesul inflamator care este un proces nespecific.

Cele două căi prin care este activată cascada complementului sunt:

- calea clasică – activarea începe când complexul antigen-anticorp conținând IgG sau IgM interacționează cu C_1 – prima componentă a sistemului complement;

- calea alternativă – poate fi declanșată de câteva substanțe biologice active: -polizaharidele din peretele bacteriilor sau fungilor, -endotoxine bacteriene.

Activarea componentelor de la C_1 la C_5 produce subunități care intensifică răspunsul inflamator prin:

1. opsonizarea bacteriilor – favorizează procesul de fagocitoză;
2. atragerea leucocitelor prin chemotactism;
3. acționează ca anafilatoxine și induce degranularea mastocitelor.

Componentele de la C_6 și C_9 crează complexe capabile să realizeze pori în peretele bacterian permițând intrarea de apă și ioni și astfel distrug bacteria sau împiedică procesul de multiplicare al acesteia (22).

SISTEMUL FACTORILOR COAGULĂRII

Este un sistem de proteine plasmatiche care duce la formarea de exudat fibrilos sau o rețea de fibrină la locul inflamației, pentru a menține în interiorul ei exudatul, microorganismele și corpii străini.

În felul acesta:

- este prevenită propagarea infecției sau inflamației la țesuturile din jur;
- păstrează microorganismele și corpii străini la locul cu cea mai mare activitate fagocitară;
- formează un cheag care oprește sângerarea.

Cea mai importantă substanță în această rețea este reprezentată de fibrină – o proteină insolubilă care este rezultatul final al cascadei coagulării.

Ca și cascada complementului, cascada procesului de coagulare poate fi activată pe două căi diferite, care la un moment dat converg într-un punct unde fiecare cale produce aceeași substanță.

În cascada complementului calea clasică și cea alternativă converg atunci când fiecare activează C₅.

În cascada coagulării calea extrinsecă și cea intrinsecă converg la factorul X, din acest punct, cascada continuă pe o cale comună până când se formează fibrina.

Sistemul coagulării poate fi activat de numeroase substanțe eliberate în timpul distrucției tisulare și infecției incluzând: - fibrele de colagen, proteazele, kalicreina, plasmina și endotoxinele bacteriene.

În plus activarea cascadei coagulării produce subcomponente care cresc răspunsul inflamator.

Cele două fibrinopeptide, cu greutate moleculară mică, eliberate din fibrinogen în timpul producerii fibrinei și în special fibrinopeptidele B reprezintă un factor chemotactic pentru neutrofile și cresc permeabilitatea vasculară prin sporirea efectului bradikininei (rezultată din sistemul kininelor).

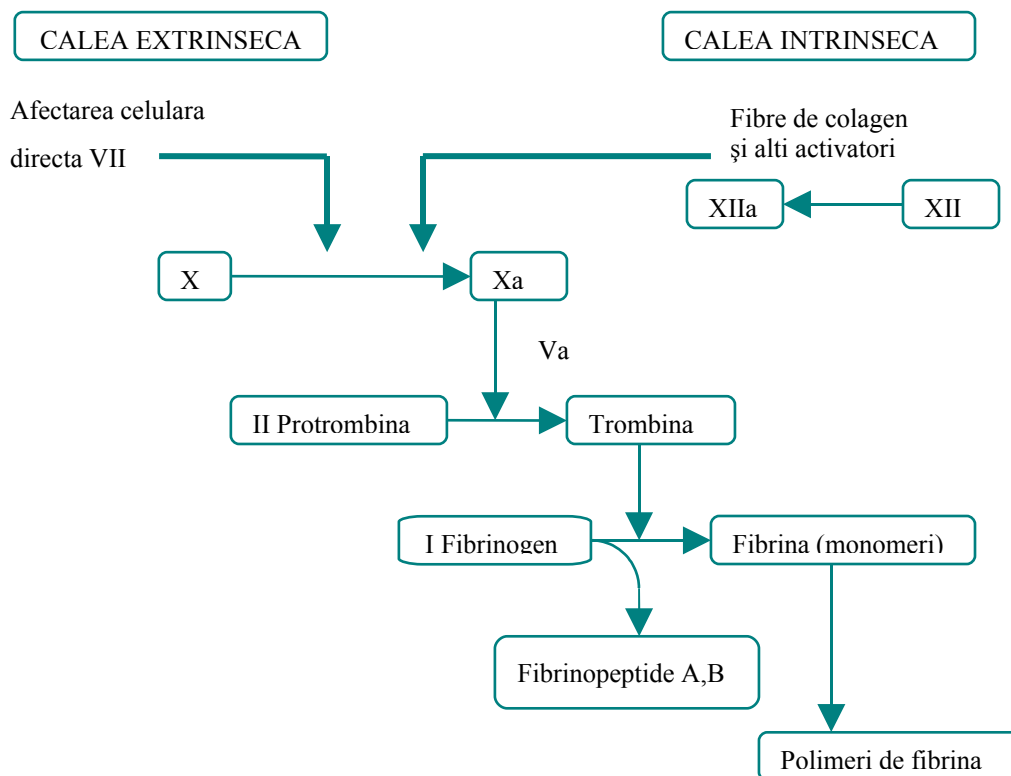


Fig .7. Cascada coagulării cu cele două căi de activare:extrinsecă și intrinsecă (Ceamitru,2000)

SISTEMUL KININELOR

Cel de al treilea sistem de proteine plasmatică cu rol în inflamație este sistemul kininelor. Principala kinină este bradikina care în cantități mici provoacă:

- dilatația vasculară;
- induce durerea împreună cu prostaglandinele;
- crește permeabilitatea vasculară;
- crește chemotactismul leucocitar.

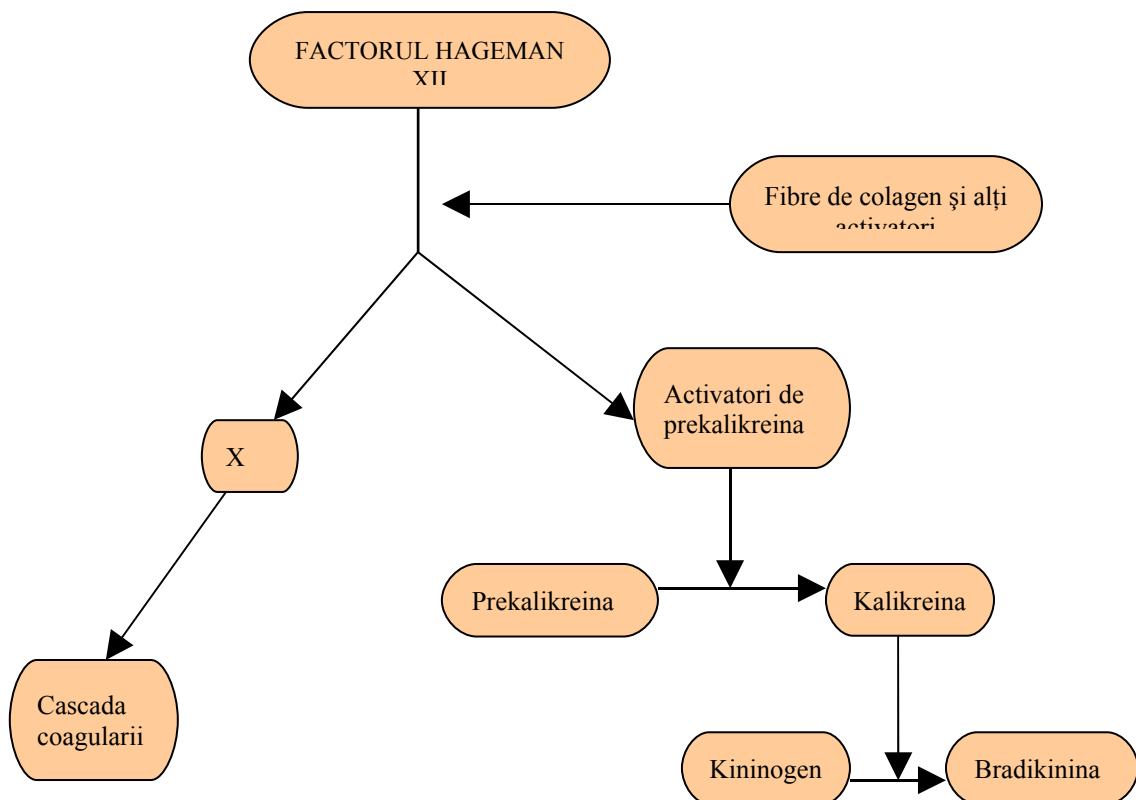


Fig . 8. Cascada kininelor plasmatică (Ceamitru, 2000)

Bradikina produce contracția mușchilor netezi în proporție mai redusă decât histamina, dar are o importanță mai mare în fazele avansate ale inflamației.

Bradikina împreună cu prostaglandina E este responsabilă de reacția celulelor endoteliale și creșterea permeabilității vasculare în fazele tardive ale inflamației.

Sistemul kininelor este activat prin declanșarea stimulării cascadei kininelor. Conversia prekalicreinei plasmatică în kalicreină este indusă de o subunitate, "activator de prekalicreina", care este generată în timpul activării factorului Hagemen (FXII) al cascadei coagulării.

Kalicreina apoi transformă kininogenul în kiniază – cea mai importantă kinină fiind bradikinină.

O altă sursă a kininelor este reprezentată de kalicreina din salivă, transpirație, lacrimă, urina. Aceste kalicreine convertesc kininogenul seric în kalidină, o lis-bradikinină, care apoi prin intermediul aminopeptidazei plasmatică este convertită în bradikinină.

Kininele sunt rapid convertite de către kininaze, enzime prezente în plasmă și țesuturi, și în felul acesta este controlată activitatea lor.

Răspunsul macrofagelor și neutrofilelor în inflamație

NEUTROFILELE

Polimorfonuclearul neutrofil (PMF) este o celulă fagocitară ce predomină în fazele precoce ale răspunsului inflamator. Ele pătrund la locul inflamației în 6 – 12 ore de la debutul procesului. Neutrofilele sosesc cele dintâi deoarece ele sunt primele ce răspund chemotactismului și sunt atrase la locul inflamației de către factorii chemotactici ce sunt eliberați prin degranularea mastocitelor dar și de subcomponente ale sistemului complementului. Deoarece ele sunt celule mature, incapabile de diviziune și sensibile la pH-ul acid din inflamație, viața lor este foarte scurtă.

Rolul lor principal este de a:

- înlătura deshidratările în leziunile sterile așa cum se întâmplă în arsuri;
- fagocita bacteriile din leziunile nesterile.

MACROFAGELE

Monocitele sunt cele mai mari celule sanguine, 14 – 20 micrometri în diametru care ajung la locul inflamației după infiltrarea neutrofilică

Ele reprezintă forma imatură, fiind precursorii macrofagelor tisulare (forma matură din punct de vedere imunologic, sunt celule cu o putere de fagocitare mult mai mare).

Ele migrează încet la locul inflamației deoarece :

- mulți dintre factorii chemotactici ce le atrag sunt eliberați de neutrofile;

- monocitele – forma imatură a macrofagelor prezintă mișcări mult mai încete decât neutrofilele.

Macrofagele pot supraviețui mai mult timp în pH-ul acid de la locul inflamației și pot fagocita celule mult mai mari decât o pot face neutrofilele, ele fagocitând inclusiv neutrofilele moarte.

Unele bacterii pot supraviețui în interiorul macrofagelor(exemplu: mycobacterium tuberculosis; mycobacterium leprae; salmonella tify etc.) sau chiar se pot înmulți în interiorul fagolizozomului.

Acest neajuns este înlăturat de sistemul imun care este activat în timpul infiltrării macrofagice a țesuturilor inflamate. Acțiunea macrofagelor este potențată de limfokinele secretate de limfocitele T.

Macrofagele tisulare și prima linie de apărare. În interval de câteva minute de la declanșarea procesului inflamator, macrofagele sunt imediat prezente în țesuturi și încep activitatea fagocitară formând în circa o oră, prima linie de apărare împotriva infecției.

Invazia neutrofilelor în zona inflamată - a doua linie de apărare. De asemenea, într-o oră de la declanșarea inflamației, un număr mare de neutrofile din sânge încep să invadeze zona respectivă. Acest fenomen este produs prin eliberarea din focarul inflamator, a unor produși care atrag aceste celule și determină chemotaxie către zona inflamată.

Creșterea acută a neutrofilelor în sânge - neutrofilia. În timpul primelor ore după debutul unei inflamații acute, severe, numărul neutrofilelor în sânge crește de 4-5 ori, pînă la 15000-25000/microlitru. Creșterea numărului de neutrofile în sânge poartă numele de neutrofilie. Neutrofilia este cauzată de produși de inflamație care pătrund în torentul circulator, după care sunt transportați în măduva osoasă, unde acționează pe capilarele medulare și pe rezervele de neutrofile pe care le imobilizează imediat în circulație. Evident că astfel mai multe neutrofile sunt puse la dispoziția țesuturilor.

Invazia de monocite-macrofage în țesutul inflammat - a treia linie de apărare. În paralel cu invazia neutrofilelor, din sânge mai pătrund în țesutul inflammat și monocite. Totuși, numărul monocitelor circulante este mic; de asemenea, rezervele de monocite din măduvă sunt mult mai mici decât cele de neutrofile. De aceea, acumularea monocitelor în zona inflamată se face mai încet decât cea a neutrofilelor, însă după mai multe zile sau săptămîni, în zona inflamată, macrofagele vor domina ca tip celular în raport cu celelalte fagocite și aceasta din cauza creșterii producției medulare de monocite.

Creșterea producției de granulocite și monocite în măduva osoasă - a patra linie de apărare. A patra linie de apărare este creșterea producției de granulocite și monocite de către măduva osoasă. Aceasta se produce prin stimularea celulelor cap de serie granulocitară și monocitară. Totuși, sunt necesare cel puțin 3-4 zile, pînă ce granulocitele și monocitele nou formate pot

părăsi măduva osoasă. Dacă stimulii din țesuturile inflamate continuă să acționeze, atunci măduva continuă să producă aceste celule, în special monocite, în cantități enorme, pentru mai multe luni sau chiar ani, uneori la o rată a producției de 50 de ori mai mare decât în mod normal (47).

EOZINOFILELE

Eozinofilele reprezintă, în mod normal, 2-3% din toate leucocitele circulante. Eozinofilele sunt fagocite slabe, manifestă chemotaxie, dar în comparație cu neutrofilele este îndoielnic ca ele să aibă un rol semnificativ în protecția împotriva tipurilor uzuale de infecție.

Pe de altă parte, eozinofilele sunt produse în număr mare la persoanele cu infecție parazitară și migrează în țesuturile atinse de paraziți. Deși majoritatea paraziților sunt prea mari pentru a putea fi fagocitați de către eozinofile sau de către orice altă celulă fagocitară, totuși eozinofilele se atașează de corpul paraziților eliberând substanțe care omoară pe mulți dintre aceștia.

Eozinofilele au, de asemenea, o capacitate specială de a se aglomera în țesuturile în care au apărut reacții alergice, cum ar fi țesuturile peribronhice pulmonare la persoanele astmatice, în piele după reacții alergice cutanate și așa mai departe. Se crede că eozinofilele detoxifică unele substanțe induse de inflamație prevenind astfel răspândirea procesului inflamator local (25).

PRODUȘI CELULARI IMPLICATI ÎN REACȚIA INFLAMATORIE

Limfokinele împreună cu interleukinele și interferonul reprezintă niște produși celulari secretați de celula gazdă, produși ce joacă un rol important în mecanismele de apărare nespecifică.

Interleukinele

Sunt mesageri biochimici trimiși de la un leucocit la altul. Ele sunt produse de către macrofage sau limfocite, ca răspuns al stimulării provocate de un antigen sau un produs al procesului inflamator.

Sunt mai multe clase de interleukine de la 1 la 10 unele produse de macrofage, altele produse de limfocitele T helper. Astăzi se cunosc subgrupe ale limfocitelor T helper Th₁ și Th₂.

Th₁ – produce IL1, interferon și factorul de necrozare al tumorilor.

Th₂ – produce IL4, IL5, IL6, IL9 și IL10.

Interleukina 1(IL1) este produsă de macrofage și are următoarele roluri:

- este un factor activator al limfocitelor care stimulează sinteza de anticorpi prin creșterea producției de interleukine 2 de către limfocitele T helper 1.
- induce neutrofilia – creșterea numărului de neutrofile circulante.
- crește chemotactismul neutrofilelor
- crește activitatea enzimelor lizozomale ale neutrofilelor.
- induce febra (IL1 este factor pirogen endogen).

Febra din cadrul răspunsului inflamator, având rol protectiv, este consecința indirectă a acțiunii IL1 pe celulele endoteliale capilare din hipotalamus. Acestea secretă prostaglandine care ridică pragul termostatului hipotalamic. La apariția ei participă și TNF α (eliberat din macrofage și neutrofile) și IL8 eliberată din neutrofilele activate.

Pe hepatocite, efectul IL1 este de stimulare a sintezei de reactanți de fază acută: fibrinogen, proteina C reactivă, etc.

Limfokinele

Sunt produse de limfocitele T ca răspuns la stimularea antigenică. Ele sunt mediatori biochimici care controlează atât răspunsul imun cât și cel inflamator.

Deși sunt produse de celule ale sistemului imun – deci de un mecanism specific de autoapărare – limfokinele au efecte nespecifice.

Limfokine au efecte diferite:

- **MIF** (migration-inhibitory-factor) – factorul inhibitor al migrării – este o glicoproteină care inhibă migrarea macrofagelor de la locul inflamației.
- **MAF** (macrophage-activating-factor) – factor activator al macrofagelor – crește activitatea fagocitică a macrofagelor.

Alte limfokine influențează activitatea macrofagelor prin:

- creșterea chemotactismului;
- promovează maturarea monocitelor în macrofage;
- stimulează agregarea macrofagelor și fuzionarea lor într-o celulă gigant;
- crește metabolismul glucozei;
- crește numărul de lizozomi.

Alte limfokine reprezintă factori chemotactici pentru alte fagocite: neutrofile; macrofage; eozinofile.

Interferonul

Unul dintre mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecțiilor virale o reprezintă producerea de interferon.

Interferonul nu distruge virusul dar poate preveni infectarea celulelor sănătoase. Interferonul este o proteina cu greutate moleculară mică produsă și eliberată de celulele gazdă invadate de virus.

Odată eliberate moleculele de interferon se fixează de receptorii celulelor gazdă învecinate care nu au fost infestate de virus. După fixarea pe acești receptori, interferonul stimulează producerea de proteine antivirale care la rândul lor blochează sinteza acizilor nucleici virali. Sinteza de interferon este specifică fiecărui tip de celulă gazdă dar nu este specifică pentru un anumit tip de virus. Astfel, interferonul uman este specific numai omului dar are eficacitate împotriva oricărui tip de virus (62,63).

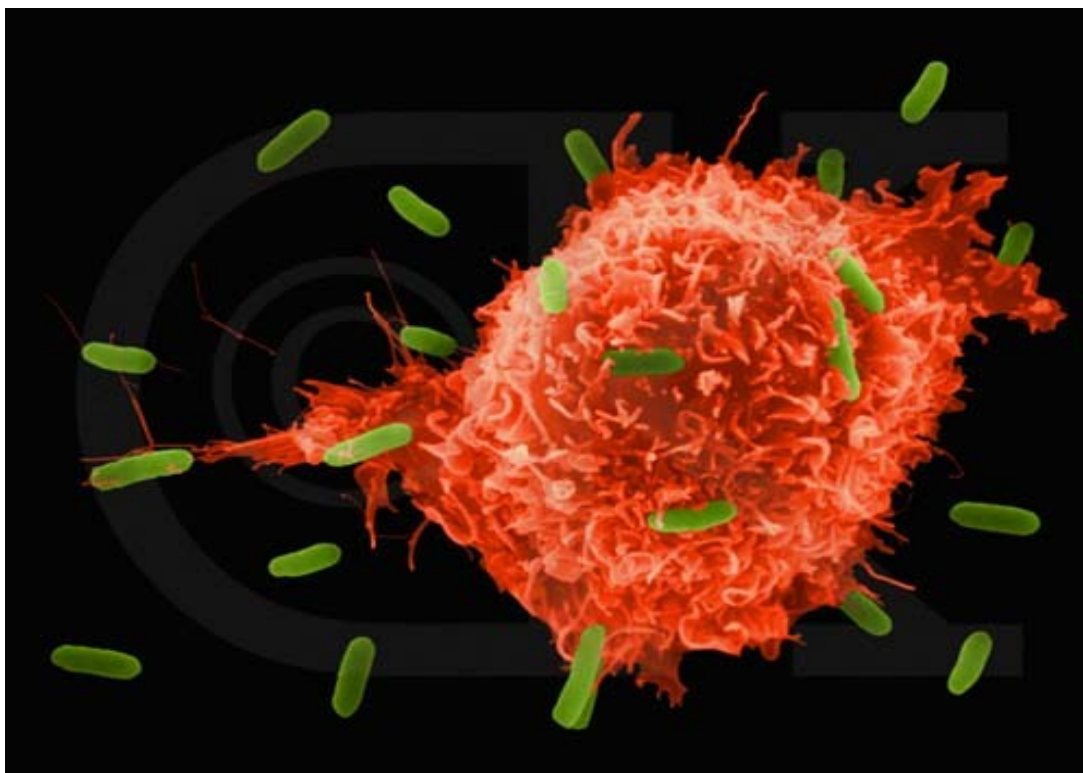


Fig.9. Contactul viral cu un leucocit (Karl Loren , 2006)

Modificările metabolice în focarul inflamator

Sunt urmarea modificărilor locale (stază) și a descărcărilor de echipamente enzimatice lizozomale din celulele tisulare direct afectate și în special din PMN.

- *Metabolismele intermediare:*

-augmentarea glicolizei, producere de acid piruvic și acid lactic (în special), scăderea pH-ului;

-proteoliză accentuată, acumulare locală de peptone, aminoacizi, peptide, scăderea pH-ului;

-lipoliză cu acumularea de acizi grași, corpi cetonici, scăderea pH-ului;

- *Metabolismul hidro-electrolitic:*

-creșterea osmolarității zonei inflamate prin apariția produșilor cu moleculă mică rezultați din metabolismele intermediare;

-*Metabolismul acidobazic:* creșterea H^+ , scăderea pH-ului, acidoză locală.

Asanarea focarului inflamator (demarată odată cu constituirea sindromului lezional local prin fagocitele tisulare și endoteliale, continuată de PMN și desăvârșită de macrofage) constă în fagocitarea resturilor celulare necrozate, micororganismelor eventual prezente, particulelor străine, fibrelor de fibrină și colagen și precede etapa finală a oricărei reacții inflamatorii cu evoluție favorabilă, vindecarea.

Vindecarea unei inflamații acute, funcție de gravitatea sindromului lezional, poate fi:

a) vindecare anatomică cu *restitutio ad integrum* - posibilă la nivelul mucoaselor, epiteliilor de acoperire, parenchimelor, în forme moderate de inflamație caracterizate prin modificări vasculare, metabolice, leucocitare reduse, cu exudat moderat drenat pe cale limfatică în care fagocitoza exercitată mai ales de macrofagele tisulare îndepărtează în totalitate urmele agresiunii.

b) vindecarea cu cicatrice - se caracterizează prin apariția de vase de neoformație și a unui țesut inițial de granulație (tară fibre de colagen), iar în final a unui țesut conjunctiv adult, bogat în colagen (țesutul cicatriceal). Este de două tipuri:

- cicatrizarea primară- în agresiunile septice;

- cicatrizarea secundară - în leziunile întinse sau/și septice.

În condițiile unei evoluții nefavorabile se produce generalizarea răspunsului inflamator la nivel sistemic cu distrugerea celulelor endoteliale (prin intermediul IL1 și TNF a radicalilor liberi de oxigen). Inițiind acest proces. factorul XIIa determină activarea cascadei complementului, fracțiunea C_{5b} stimulând degranularea plachetară; activarea factorului tisular de către

endotoxine și citokine determină inițierea coagulării pe cale extrinsecă, stimulând producerea rețelei de fibrină. Activarea kininei plasmatice se însoțește de vasodilatație, hiperpermeabilizare, hipotensiune arterială. Aceste fenomene determină microcoagulare intravasculară diseminată, pooling venos, hipoperfuzie tisulară în unul sau mai multe organe, determinând o evoluție ireversibilă spre sindrom reactiv inflamator sistemic (SIRS), disfuncție și insuficiență pluriorganică.

Dinamica reacției inflamatorii

Pentru inflamația acută, momentul declanșator este reprezentat de impactul dintre agentul etiologic și organism. Pentru a putea realiza un sindrom lezional primar, factorul etiologic trebuie să acționeze cu o anumită intensitate, o perioadă suficientă de timp. Față de sindromul lezional primar organismul dezvoltă un ansamblu de modificări reacționale, inițial cu caracter local, ulterior producându-se o generalizare a răspunsului prin participarea sistemelor superioare de integrare și reglaj. Aceste modificări au rolul de a restabili echilibrul trofico-metabolic perturbat de agresiune, de a limita distrugerile locale, de a bloca eventualul agent etiologic biologic prezent în focarul inflamator și de a declanșa procesele reparatorii. Modificările inițiale au loc la nivelul endoteliului vascular care este implicat în modificările de vasomotricitate (vasoconstricție, vasodilatație), hiperpermeabilizare vasculară (în relație și cu participarea unor substanțe biologice active, activarea celor 4 cascade ale proteazelor plasmatice - complement, coagulare, fibrinoliză, kinine), modificări metabolice și de dinamică leucocitară (marginație, aderare, diapedeză și migrare sub acțiunea chemoatracanților) și fagocitoză, stimulând eliberarea de enzime lizozomale și radicali liberi de oxigen pentru asanarea zonei lezate. Activarea monocitelor, trecerea lor în țesuturi și activarea macrofagelor cu eliberarea de citokine desăvârșesc procesul de curățire al locului afectat, declanșând și generalizarea răspunsului prin activarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. Urmare a hiperpermeabilizării vasculare, plasmexodiei, migrării leucocitare și participării elementelor celulare locale active (fibroblaști, histiocite) se formează exudatul inflamator și limitarea focarului inflamator prin bariera complexă imuno-fibrino-leucocitară. Etapa finală în cazul unei reacții inflamatorii acute, cu evoluție favorabilă o reprezintă procesele reparatorii și vindecarea anatomică sau cu cicatrice, funcție de gravitatea sindromului lezional.

MANIFESTĂRI SISTEMICE ALE PROCESULUI INFLAMATOR ACUT

Manifestările sistemice asociate procesului inflamator acut sunt: febra, leucocitoza și disproteinemia prin apariția reactanților de fază acută.

Febra – pare să fie indusă de un mediator biochimic – pirogen endogen

care este identic cu interleukina 1 eliberată de macrofage. Acest pirogen acționează direct asupra hipotalamusului unde se află centrul termoreglării.

Febra pe de o parte poate avea un efect benefic în procesul de apărare, deoarece unele microorganisme ce produc inflamația sunt foarte sensibile la variațiile termice

Pe de altă parte poate avea un efect negativ prin creșterea susceptibilității celulelor gazdă la acțiunea unor endotoxine în special la cele eliberate de bacteriile gram negative.

Leucocitoza – în timpul inflamației numărul leucocitelor și în special al neutrofilelor crește. Această creștere este de obicei însoțită de o deviere spre stânga a formulei lui Arnet, predominând neutrofilele nesegmentate tinere față de cele mature.

Disproteïnemia: reprezintă modificarea raportului albumine / globuline în sensul scăderii, deoarece într-un proces inflamator acut crește sinteza de alfa1 și/sau alfa2 globuline. Proteinele plasmatice, majoritatea produse de către ficat, cresc în timpul inflamației. Ele sunt cunoscute ca reactanți de fază acută. Nivelul lor maxim este atins în cca. 10-40 de ore.

Unele sunt proteine inflamatorii a căror sinteză se realizează în ficat.

Astfel sunt creșcuți:

- factori ai coagulării: fibrinogenul, protrombina, factorul VIII, plasminogenul;
- proteaze inhibitoare alfa-1-antitripsina
- proteine transportoare: haptoglobulinele, ceruloplasmina, feritina;
- componenți ai sistemului complementului: C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆
- alte proteine: fibrinectina, proteina C reactivă.

Alte proteine scad în timpul procesului inflamator:

- proteine transportoare – transferina
- complement – properdina
- alte proteine – alfa-1-lipoproteinele, albumina, prealbumina, beta-lipoproteinele.

Creșterea reactanților de fază acută în plasmă și în special a fibrinogenului se asociază cu creșterea VSH.

Modificarea raportului proteinelor plasmatice (disproteïnemia) duce la creșterea vitezei de sedimentare și a agregabilității eritrocitare și implicit creșterea VSH.

Deși este o reacție nespecifică creșterea VSH este un indicator fidel al răspunsului inflamator acut (22).

TIPURI DE REACȚII INFLAMATORII

Deși inflamația este descrisă ca o reacție comună nespecifică, de apărare împotriva distrugerii celulare, natura agentului patogen poate influența tabloul inflamației.

Reacția inflamatorie este influențată de natura agentului patogen dar și de țesutul afectat.

Inflamațiile supurative

Când se formează puroiul, inflamația este denumită inflamație supurativă. Supurația în general indică faptul că infecția a fost localizată.

În perioada de dinaintea apariției terapiei cu antibiotice era privită ca un semn favorabil. Cu toate acestea puteau apărea flegmoanele care reprezintă răspândirea difuză a procesului supurativ.

Inflamația seroasă – apare prin acumularea excesivă a unui lichid clar, seros, așa cum se întâmplă de exemplu în cangrena gazoasă (clostridium).

Spre deosebire de aceasta în țesuturile compacte inflamate (țesut osos) cantitatea de exudat este limitată și inflamația provoacă o creștere a presiunii în țesuturile înconjurătoare ce duce la obstrucția vaselor sanguine și apariția necrozei cu o complicație (osteomielitele).

Inflamația fibrinoasă – se caracterizează printr-o producere în exces de fibrină, de obicei în cantitățile naturale, ducând la pleurezii, pericardite și peritonite fibrinoase.

Când alături de excesul de fibrină apare și un exudat seros important, vorbim de o inflamație serofibrinoasă.

Inflamațiile hemoragice

Apariția unui exudat sanguin indică o afectare vasculară severă. Poate fi întâlnită în afecțiunile pulmonare: otrăviri cu substanțe organo-fosforice, pneumonia gripală; poate apărea deasemenea în pancreatitele hemoragice și în antraxul cutanat.

În afară de caracteristicile și proprietățile agentului cauzal, dinamica procesului inflamator este influențată și de terenul pe care se desfășoară.

1. Vârsta - cele două extremități influențează procesul inflamator.

Noul născut are o capacitate limitată de a realiza procese inflamatorii cu toate caracteristicile sale. Datorită dezvoltării incomplete a mecanismelor de apărare organismul noului născut nu poate delimita germeni din focarul inflamator, existând un mare risc de diseminarea infecțiilor.

La varstnici, care în general au o reactivitate diminuată, se dezvoltă mai frecvent procese inflamatorii cronice, vindecarea făcându-se mult mai încet.

2. Starea nutrițională a organismului este un alt factor de mare importanță.

Denutriții cronici, cașecticii, prezintă o evoluție mult mai gravă a procesului inflamator, riscul diseminării microbiene fiind crescut iar vindecarea făcându-se defectuos și greoi.

Desfășurată la nivel celular, umoral și vascular, reacția inflamatorie este controlată de sistemul neuroendocrin, formația reticulară, hipotalamus și cortex, având un caracter general (73).

Procesul inflamator cronic

Diferența dintre procesul acut și cel cronic se face numai din punct de vedere al evoluției în timp. Cel cronic se întinde pe o perioadă mai mare de două săptămâni, indiferent de factorul cauzal. În fapt procesul inflamator cronic este precedat de o evoluție nesatisfăcătoare a celui acut. Dacă agentul patogen persistă în focarul inflamator reacția va continua pe o perioadă mai îndelungată. Supurația, puroiul, și vindecarea incompletă pot complica evoluția inflamației.

Inflamația cronică se caracterizează histologic prin existența unui infiltrat dens bogat în limfocite și macrofage. Dependent de extinderea leziunilor tisulare se poate produce revenirea la normal a structurilor sau apar procese reparatorii cu fibroză și alterarea țesuturilor respective.

EXUDATUL INFLAMATOR

Exudatul inflamator este format din:

- Plasma exudată
- Celule sanguine transvazate
- Proliferarea locală celulară
- Producții locale de catabolism

Natura exudatului variază în funcție de organul sau țesutul interesat și de durata procesului inflamator.

Inflamațiile pot evolua cu exudat noncelular, celular, mixt sau cu procese de tip granulomatos.

Exudatul noncelular

Exudatul noncelular poate fi:

- Seros: de exemplu lichidul dintr-o veziculă sau lichidul pleural din pleureziile seroase, format din plasmă exudată bogată în proteine și rare leucocite.
- Fibrinos: format când lichidul extravazat conține mult fibrinogen care se transformă în filamente de fibrină, foarte aderente. Exudatele fibrinoase sunt întâlnite la nivelul seroaselor inflamate, cum sunt pleura și pericardul.
- Mucinos sau cataral: se formează pe suprafața mucoaselor inflamate, unde se găsesc celule secretoare de mucus. Exudatul nu se produce prin transvazare, ci prin stimularea secreției fiziologice a glandelor

mucosecretante. Exemplul comun este rinoreea de la debutul rinitelor acute.

Exudatul celular

Acest tip de exudat conține foarte multe neutrofile, care predomină în focar. Acest tip de exudat reprezintă puroiul și este caracteristic pentru infecțiile bacteriene.

Puroiul este format din:

- Neutrofile vii sau degradate
- Bacterii vii sau moarte
- Detritus celular degradat (lichefiat) de enzimele lizozomale.

Când supurația se produce într-un țesut solid sau în parenchim, evoluția depinde în mare măsură de bariera imuno-fibrino-leucocitară. Aceasta este o rețea de fibrină care conține în ochiurile ei neutrofile, limfocite, monocite și macrofage. Ea are rol de apărare și de limitare a extinderii procesului inflamator prin factorul mecanic (fibrina) și prin celulele conținute.

Bariera imuno-fibrino-leucocitară are o importanță deosebită în limitarea infecțiilor bacteriene. Unii germeni stimulează formarea barierei. De exemplu stafilococii secretă stafilocagulază, o enzimă care stimulează producția de fibrină, infecția stafilococică apare de aceea sub formă de abces, bine delimitat și strict localizat, cu o barieră fibrino-leucocitară constituită. Prin această barieră trec greu antibioticele și vindecarea este dificilă. De aceea se recomandă evacuarea chirurgicală a abceselor când este posibil.

Alți germeni inhibă formarea barierei imuno-fibrino-leucocitare. De exemplu, streptococii secretă streptokinaza, o enzimă fibrinolitică. Aceasta nu permite formarea rețelei de fibrină. Infecția evoluează sub formă de flegmon, slab delimitat, fără barieră fibrino-leucocitară, cu tendință de extensie spre țesuturile din jur.

Exudatele cu structură mixtă

Exudatele mixte conțin elemente noncelulare și celulare. Exemple:

- Exudatul fibrinopurulent conține în special fibrină și neutrofile.
- Exudatul mucopurulent este format din mucus și neutrofile.

Inflamația granulomatoasă

Inflamația granulomatoasă se caracterizează prin acumularea unui număr mare de macrofage în agregate numite granuloame. O parte din macrofage se transformă în celule gigante și celule epitelioide. Acest tip de inflamație apare în prezența unor germeni care rezistă la fagocitoză (de exemplu *Mycobacterium tuberculosis*) sau a unor materiale de sutură neresorbabile .

PARTICULARITĂȚI ALE INFLAMAȚIEI LA NIVELUL PULPEI DENTARE

Agenții etiologici ai inflamației

Inflamația pulpei poate fi produsă de orice factor din mediu sau al organismului care acționează nociv asupra dintelui sau care intră în contact direct cu pulpă dentară.

Agenții fizici

Cei mai importanți sunt agenții termici și traumatici.

Agenții termici acționează prin creșterea sau scăderea exagerată a temperaturii la nivel dentar. După durata acțiunii și variațiile temperaturii, agenții termici pot acționa:

- Brutal, pe perioade scurte, cu variații mari de temperatură. Exemple: contactul cu zăpada carbonică sau freoni în cadrul testelor șlefuirilor cu turbina fără o răcire adecvată.
- Cu intensitate mai mică, dar în mod repetat. Aceasta este eventualitatea comună, produsă prin contactul dinților cu alimentele prea calde sau prea reci. *Agenții traumatici* pot acționa brutal sau repetitiv în timp.
- Traumatismele brutale și violente duc la fracturi coronare cu deschiderea camerei pulpare, fracturi radiculare, luxații dentare.
- Agenți traumatici cu acțiune lentă și repetată apar în obturațiile înalte, coroane neadaptate axial, aparate ortodontice supraactivate.

Agenții chimici

Aceștia sunt reprezentati de substanțele cu potențial toxic conținute în unele medicamente și materiale utilizate în practica stomatologică. Cele mai importante sunt următoarele:

- Medicamentele care conțin fenoli și formol
- Alcool concentrat

- Perhidrolul
- Acidul fosforic din cimenturile de silicat
- Monomerul din acrilat
- Acidul poliacril din materiale compozite

Agenții chimici produc la nivelul pulpei o serie de leziuni:

- Depolimerizează substanța fundamentală și fibrele de colagen
- Lezează tecile de mielină și cresc excitabilitatea fibrelor nervoase senzitive
- Distrug celulele din pulpa dentară

Agenții biologici

În practică agenții biologici, mai ales bacterieni, sunt cei mai frecvenți agenți etiologici ai inflamației pulpei dentare. Ei pot acționa:

- Direct, când agentul patogen pătrunde în camera pulpară.
- Indirect, prin exotoxinele eliberate de germenii situați în canaliculele dentinare.

Particularitățile anatomo-funcționale ale pulpei dentare și ale inflamației pulpare

Pulpa dentară este un tip de țesut conjunctiv care prezintă o serie de particularități anatomice și fiziopatologice. Din acest motiv inflamația la nivelul pulpei dentare are unele caractere specifice.

După C. Andreescu cele mai importante particularități ale pulpei dentare sunt legate de:

- Situația anatomică
- Comunicarea cu organismul
- Sistemul circulator
- Inervația pulpei dentare
- Labilitatea structurală
- pH-ul alcalin

Situația anatomică

Pulpa dentară este așezată într-o cavitate inextensibilă și nedeformabilă, reprezentată de camera pulpară și de canale radiculare. Avantajul acestei localizări este că smalțul și dentina protejează pulpa de traumatisme și de agenții patogeni. Dezavantajele sunt:

- accesul în scop diagnostic și terapeutic este dificil.

- În caz de inflamație edemul în cavitatea inextensibilă comprimă toate elementele anatomiche pulpare.

Comunicarea camerei pulpare cu organismul

Camera pulpară comunică cu organismul prin foramenul apical care este un inel rigid format din dentină și cement. Prin el trec vasele sanguine, limfaticile și fibrele nervoase. Cu vârsta orificiul apical scade prin depunere de dentină secundară și cement, ceea ce contribuie la scăderea troficității structurii pulpare.

Dimensiunile mici ale foramenului apical fac ca în procesele inflamatorii dilatarea arteriolei să comprime venulele, producând stază și hipoxie în camera pulpară.

Sistemul circulator pulpar

- Irigația arterială este de tip terminal. Blocarea arteriolei produce necroza pulpară.
- Venulele pulpare nu au perete muscular, astfel că pot fi ușor comprimate prin edemul interstițial.
- Capilarele au pereții formați dintr-un strat de celule endoteliale și o adventice din mucopolizaharide. În inflamații stratul mucopolizaharidic se depolimerizează, crește permeabilitatea peretelui capilar și se produc plasmexodia și diapedeza leucocitelor.

Inervația pulpei dentare

- Inervația senzitivă este bogată și este asigurată de ramurile maxilară și mandibulară ale trigemenului. Fibrele nervoase mielinizate pătrund prin orificiile apicale, se ramifică și în periferia pulpei formează un plex nervos. De aici unele fibre pierd teaca de mielină și ajung prin canaliculele dentinare pînă la limita dintre dentină și smalț.
- Fibrele vegetative au rol vasomotor. Cele simpatice provin din plexul carotidian, iar cele parasimpatice provin din ganglionii otic și sfenopalatin.

În procesele inflamatorii pulpare fibrele senzitive sunt intens stimulate, mai ales sub acțiunea acidozei și bradikininei. Alterările severe de metabolism local și acidoza duc la leziuni ale tecii de mielină, fragmentări transversale ale fibrelor și distrugerea lor.

Structura componentelor pulpei dentare se modifică în procesele inflamatorii.

- Modificările celulare: fibroblaștii, macrofagele, celulele mezenchimale și odontoblaștii se activează metabolic și migrează spre centrul focarului inflamator. După nevoi fibroblaștii se pot transforma în macrofage, iar celulele mezenchimale se pot transforma în fibroblaști sau în odontoblaști.
- Modificările substanței fundamentale: mucopolizaharidele din substanța fundamentală se află fiziologic polimerizate sub formă de gel. În inflamații mucopolizaharidele intercelulare și pericarpelare se depolimerizează și substanța fundamentală trece în stare de sol, mai difuzibilă pentru lichide. Efectele sunt: creșterea permeabilității capilare, plasmexodia, pătrunderea rapidă a germenilor în toată pulpa dentară, difuzarea procesului inflamator în toată pulpa.
- Modificările fibrelor conjunctive: fibrele de collagen se depolimerizează sub acțiunea collagenazelor microbiene, a acidozei și a unor mediatori ai inflamației.

pH-ul alcalin

Pulpa dentară are normal un pH de 7,30-7,44. inițial în inflamație aciditatea este neutralizată de sistemele tampon locale, în principal fosfații și carbonații din zona predentinară. Apoi se instalează acidoza locală, care are o serie de efecte:

- favorizează depolimerizarea collagenului și a substanței fundamentale
- crește permeabilitatea capilară
- celulelor pulpare suferă o inhibiție metabolică
- efect dorigen prin stimularea fibrelor nervoase senzitive

Exudatul inflamator în pulpa dentară

În pulpa dentară se formează un exudat inflamator celular în care predomină neutrofilele, adică purulent.

Inițial exudatul purulent, se găsește în abcese pulpare, bine delimitate de bariera imuno-fibrino-leucocitară. Puroiul este format din:

- Leucocite (mai ales neutrofile) vii și moarte
- Bacterii vii și moarte
- Fragmente de celule
- Plasmă bogată în colesterol și acizi grași liberi.

Tendința infecției pulpare în lipsa tratamentului este de extindere și distrugere a întregii cavități a pulpei, coronară și radiculară, cu transformarea în gangrenă pulpară(3).

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA TERMOREGLĂRII

Menținerea constantă a temperaturii corpului este esențială pentru desfășurarea în condiții optime a activității diferitelor enzime ce condiționează procesele metabolice necesare desfășurării activității sistemelor funcționale. În condiții normale temperatura corpului la mamifere este menținută între anumite limite (homeostazie termică) prin reacții biologice complexe, controlate de către un sistem termoreglator, care prin intervenția unor mecanisme complexe neuro-endocrine adaptează în funcție de necesități mecanismele de termogeneză și termoliză.

Temperatura corpului uman este menținută constantă la o valoare de aproximativ 37°C (cu variații între 36,2° C și 37,4° C).

Temperatura internă variază în funcție de activitate, temperatura mediului, fluctuațiile zilnice (sau ritmul circadian) etc. Diferite părți ale corpului nu au aceeași temperatură.

De exemplu extremitățile sunt mai reci decât trunchiul; temperatura din interiorul corpului (măsurată intrarectal) este în general cu 0,5° C mai mare decât cea la suprafață (măsurată oral). Temperatura la nivelul cavității bucale variază într-o perioadă de 24 de ore cu 0,2 – 0,5° C indiferent de sex. Este mai mică dimineața și mai crescută seara dar nivelul cel mai scăzut este în timpul somnului și cel mai crescut în timpul desfășurării activităților fizice. Temperatura corpului crește puțin în timpul emoțiilor și patologic în hipertiroidie (crește rata metabolică) pentru ca în hipotiroidie să scadă la valori sub cele normale. Femeile par a avea fluctuații mai mari care urmăresc ciclul menstrual, cu o creștere a temperaturii înaintea ovulației (80).

CONTROLUL HIPOTALAMIC AL TEMPERATURII

Hipotalamusul menține constanta temperatura corpului prin intermediul a trei procese : termogeneză , termoliza și conservarea căldurii.

Reglarea temperaturii este mediată nervos și hormonal de către hipotalamus. Termoreceptorii periferici din piele și termoreceptorii centrali din hipotalamus, măduva spinării, organele abdominale și alte localizări furnizează hipotalamusului informații despre temperatura pielii și a interiorului corpului.

Dacă temperatura corpului scade, hipotalamusul răspunde prin activarea mecanismelor de producere de căldură (termogeneză) și conservare a căldurii și supresia celor de termoliză, dacă temperatura corpului crește, atunci hipotalamusul va răspunde prin activarea mecanismelor de pierdere de căldură (termoliză) și supresia celor de producere (termogeneză) și conservare de căldură.

Termogeneza - creșterea producției de căldură este inițiată printr-o serie de mecanisme hormonale implicând hipotalamusul și corelațiile sale cu sistemul endocrin.

Termogeneza se realizează prin trei mecanisme: neuroendocrin, pe calea sistemului nervos vegetativ simpatic și prin mecanism cortical cu inițierea răspunsurilor voluntare.

Mecanismul neuroendocrin al termogenezei începe cu un hormon hipotalamic, thyrotrophin releasing hormone (TRH) sau tireoliberina .

La rândul său TRH stimulează hipofiza anterioară și eliberarea de thyroid stimulating hormone (TSH) care acționează asupra glandei tiroide stimulând eliberarea de tiroxină (T4). Tiroxina are un efect calorigen, crește rata metabolică la nivel tisular. Creșterea metabolismului după o singură administrare de T4 poate fi detectată abia după o perioadă de latență de câteva ore și are un efect prelungit de câteva zile. Amplitudinea efectului calorigen depinde de secreția de catecolamine și de nivelul metabolismului înainte de stimulare. Dacă rata metabolică este scăzută înainte de stimularea secreției de T4 atunci efectul calorigen este mare, dar dacă nivelul metabolismului este mare atunci efectul calorigen este scăzut.

Hipotalamusul secretă totodată și corticotrophin-releasing hormone (CRH) sau corticoliberina care la nivelul hipofizei anterioare stimulează secreția de hormon adrenocorticotrop (ACTH). La rândul său ACTH stimulează secreția glandelor suprarenale cu efect secundar de creștere a mecanismelor de termogeneză și de conservare a căldurii (vasoconstricție, creșterea tonusului muscular, creșterea ratei metabolice). Stimularea suprarenalelor, cu secreție de catecolamine și glucocorticoizi, duce la activarea rapidă a mecanismelor termogenetice după perioade scurte de expunere la frig. Stimularea tiroidei își exercită acțiunea termogenetică după o perioadă mai îndelungată de expunere la frig și necesită timp de latență mult mai mare.

Epinefrina provoacă vasoconstricție, stimulează glicoliza și metabolismul, crescând producerea de căldură (crește termogeneza).

Hipotalamusul declanșează de asemenea și procesul de conservare a căldurii. Acest mecanism implică stimularea sistemului nervos simpatic care este responsabil de producerea vasoconstricției.

Un alt mecanism de termogeneză este frisonul (pe calea sistemului nervos vegetativ simpatic). Expunerea la temperaturi scăzute stimulează centrul hipotalamusului posterior prin apropierea celui de al treilea ventricul, zonă cunoscută sub denumirea de centru motor primar al frisonului.

Hipotalamusul, de asemenea, acționează pentru creșterea temperaturii corpului transmițând informația primită de la termoreceptorii cutanați către cortexul cerebral. Conștientizarea senzației de rece provoacă răspunsuri voluntare (efectuează efort fizic: aleargă, face mișcări de încălzire, etc).

Hipotalamusul răspunde la creșterea temperaturii corpului prin mecanisme de termoliză care presupun aceleași trei căi ca și la termogeneză,

dar în sens invers. Calea neuroendocrină prin TRH este inhibată (fiind doar mecanism de termogeneza).

Calea sistemului nervos vegetativ parasimpatic, de această dată, produce vasodilatație, scăderea tonusului muscular, sudorație—mecanisme de termoliză.

Hipotalamusul transmite informațiile referitoare la temperatura crescută a corpului către cortexul cerebral unde se va iniția senzația de cald. Astfel prin mecanisme voluntare de scădere a temperaturii corpului (persoana conștientizează senzația de cald și acționează în consecință prin consum de lichide reci, reducerea activității, etc) se realizează termoliza pentru readucerea temperaturii corpului în intervalul valorilor normale.

Mecanisme de termogeneză (producere de căldură)

Producerea de căldură în organism se realizează prin:

- Reacții chimice ale metabolismului
- Tonusul și contracția musculară
- Termogeneza chimică

Reacțiile chimice ale metabolismului apar în timpul ingestiei și metabolizării alimentelor. Reacțiile necesare menținerii metabolismului bazal necesită energie și oferă căldură. Aceste procese apar în interiorul corpului (ficat) și sunt în parte responsabile de menținerea temperaturii interne a corpului.

Contracția musculaturii scheletice: mușchii scheletici produc căldură prin două mecanisme: creșterea treptată a tonusului muscular și fasciculații rapide musculare. Amândouă, creșterea tonusului muscular și frisonul sunt controlate de hipotalamus. În timp ce temperatura periferică scade, tonusul muscular crește și frisonul începe. Frisonul este un mecanism eficient în creșterea producției de căldură deoarece nu se produce un lucru mecanic și toată energia produsă este transformată în căldură.

Termogeneza chimică: este denumită și termogeneză netremurândă și rezultă din eliberarea de epinefrină. Epinefrina produce o creștere rapidă și tranzitorie a termogenezei crescând rata metabolismului bazal.

Mecanisme de termoliză (pierdere de căldură)

Pierderea de căldură se realizează prin câteva mecanisme:

- a. Radiația – se referă la pierderea de căldură prin radiații electromagnetice (infraroșii cu $\lambda=5-20\mu\text{m}$). Aceste unde sunt emanate de suprafețe a căror temperatură este mai mare decât a aerului, pielea și implicit corpul va ceda mediului căldură.
- b. Conducția – se referă la o pierdere de căldură de la o moleculă la alta prin transfer de la o suprafață la alta. Prin conducție o suprafață mai caldă cedează căldură unei suprafețe mai reci.

- c. Convecția – este pierderea de căldură prin intermediul curenților de aer sau lichide. Prin convecție este favorizată pierderea de căldură prin conducție prin schimbarea aerului mai cald de la suprafața corpului cu aerul mai rece din spațiul înconjurător. Convecția apare pasiv pe măsură ce aerul mai cald de la suprafața corpului se ridică și un altul mai rece îl înlocuiește, iar procesul poate fi facilitat de briză și vânt.
- d. Vasodilatația periferică – crește pierderea de căldură prin aducerea sângelui încălzit din interiorul corpului la suprafața lui. Pe măsură ce sângele încălzit trece spre periferie, căldura este transferată prin conducție pielii și apoi de la piele la mediul înconjurător. Deoarece pierderea de căldură prin conducție depinde de temperatură, această pierdere de căldură prin conducție este minimă sau inexistentă dacă aerul mediului înconjurător este mai cald decât suprafața corpului. Vasodilatația apare ca un răspuns al stimulării autonome, aflată sub controlul hipotalamusului. Această cale este folosită în cazul creșterii moderate a temperaturii. Pe măsură ce temperatura internă a corpului crește, vasodilatația crește până când este atins maximul dilatației. Din acest punct corpul trebuie să-și folosească mecanismele adiționale de pierdere a căldurii.
- e. Scăderea tonusului muscular – pentru a scădea producția de căldură, tonusul muscular poate fi moderat scăzut și activitatea voluntară a mușchilor scăzută. Prin aceste mecanisme se explică în parte senzația de toropeală (washed-out) asociată cu creșterea temperaturii sau vreme foarte caldă. Atât scăderea tonusului muscular cât și reducerea activității musculare au un efect limitat în scăderea producerii de căldură deoarece tonusul muscular și producerea de căldură nu pot fi reduse sub necesitățile bazale ale organismului.
- f. Evaporarea apei organismului de la suprafața pielii și de la suprafața mucoaselor este o sursă majoră de scădere a căldurii. Pierderea insensibilă de apă (în absența unei transpirații perceptibile) reprezintă circa 600 mL apă /zi. Căldura este pierdută pe măsură ce lichidul de la suprafața corpului trece în stare gazoasă, astfel încât pierderea de căldură prin evaporare este crescută dacă există o cantitate mai mare de lichid la suprafața corpului. Pentru a crește acest proces, lichidele sunt secretate activ de glandele sudoripare. Pot fi pierduți prin transpirație, circa 4 litri de lichid/oră. Electroliții sunt pierduți prin transpirație. Astfel pierderea unui volum mare de apă prin transpirație poate duce la scăderea volumului plasmatic, scăderea presiunii sanguine, slăbiciune și leșin. Ca și alte

mecanisme de reducere a căldurii stimularea transpirației apare ca răspuns al activității simpatice și depinde de o diferență optimă de temperatură între corp și mediu. În plus pierderea de căldură prin evaporare este influențată de umiditatea relativă a aerului. Dacă umiditatea aerului este redusă, evaporarea se face rapid, dar dacă este crescută transpirația, nu se mai evaporă, rămâne pe piele și se scurge.

Creșterea frecvenței respiratorii: schimburile de aer cu mediul prin procesul normal al respirației produce într-un oarecare grad pierdere de căldură, deși este minimă.

Pe măsură ce aerul este inhalat și coboară prin căile respiratorii el este încălzit. Cel mai cald aer este la nivelul alveolar unde este încălzit de sângele microcirculației alveolare. Acest aer încălzit este expirat apoi în mediu. Acest proces apare mai rapid în corpurile cu temperatură ridicată prin creșterea frecvenței respiratorii. În felul acesta hiperventilația este asociată cu hipertermia.

Mecanisme voluntare: ca răspuns la temperaturile crescute oamenii „se întind”, crescând suprafața corpului capabilă să piardă căldură, își reduc activitatea scăzând în felul acesta efortul muscular și implicit producerea de căldură și se îmbracă adecvat vremii calde.

Cea mai eficace îmbrăcămintă pentru vremea caldă este cea în culori deschise și lejeră, deoarece culorile deschise reflectă căldura și îmbrăcămintea lejeră, largă, permite curenți de aer care favorizează convecția, conducția și evaporarea.

Sudorația și reglarea acesteia de către sistemul nervos vegetativ

Când corpul se supraîncălzește, glandele sudoripare secretă mari cantități de sudoare la suprafața pielii pentru a realiza o răcorire rapidă a corpului prin evaporare. Excitarea ariei preoptice din partea anterioară a hipotalamului stimulează sudorația. Impulsurile din această zonă care produce sudorație sunt transmise pe căile vegetative către măduva spinării și de aici pe căile simpatice către glandele sudoripare din întreaga suprafață a pielii.

Debitul sudoral. Pe vreme rece, debitul sudoral este de fapt zero, dar pe vreme foarte călduroasă debitul sudoral este de la 0,7 l pe oră la persoanele neacclimatizate și de până la 1,5-2 l pe oră la indivizii cu aclimatizare maximă la căldură. Astfel, în timpul sudorației maxime, un individ poate pierde mai mult de 1,5 litri pe oră.

Mecanismul secreției sudoripare. Glanda sudoripară este o structură tubulară alcătuită din două părți: o porțiune răsucită, profundă, care secretă sudoarea și o porțiune tubulară care se deschide la suprafața pielii. La fel ca și glandele salivare, porțiunea secretorie a glandei sudoripare secretă un lichid

numit secreție precursoră; apoi constituenții acestui lichid se schimbă pe măsură ce trec prin tub.

Secreția precursoră este un produs de secreție activă a celulelor epiteliale din porțiunea încolăcită a glandei sudoripare. Fibrele nervoase simpatice colinergice (fibre care secretă acetilcolină) care se termină pe sau în vecinătatea celulelor glandulare stimulează secreția.

Deoarece prin sudoare se pierde mari cantități de clorură de sodiu, este deosebit de important să știm modul în care glandele sudoripare elimină clorul și sodiul în timpul procesului secretor. Când debitul secreției sudorale este foarte redus, concentrațiile sodiului și clorului din sudoare sunt de asemenea foarte scăzute, deoarece cea mai mare parte a acestor ioni se reabsoarbe din secreția precursoră înainte ca aceasta să ajungă la suprafața corpului; concentrațiile lor sunt uneori scăzute până la 5 mEq/l fiecare. Pe de altă parte, când debitul secreției crește progresiv, debitul reabsorbției clorurii de sodiu nu crește corespunzător, astfel încât concentrațiile acestuia în sudoare la individul normal neacclimatizat cresc de obicei până la nivelul maxim de 60 mEq/l, sau aproape jumătate față de nivelul plasmatic.

Efectul aldosteronului asupra pierderii de sodiu prin sudoare. Acclimatizarea la căldură. Aldosteronul acționează aproape în același mod asupra glandelor sudoripare ca și asupra tubilor uriniferi: crește rata reabsorbției active a sodiului în tubi. Reabsorbția sodiului atrage după sine și reabsorbția clorului datorită încărcăturii electrice care ia naștere de-a lungul epitelului o dată cu reabsorbția sodiului, Importanța efectului aldosteronului este de a diminua pierderile de clorură de sodiu prin sudoare când concentrația sanguină a clorurii de sodiu este deja scăzută.

Sudorația intensă, care apare deseori în mediile înconjurătoare în permanență supraîncălzite, poate realiza o depleție a electroliților din lichidele extracelulare, în particular a sodiului și clorului. Un individ care transpiră intens poate pierde chiar 15 până la 20 grame de clorură de sodiu zilnic până ce se acclimatizează. Pe de altă parte, după 4 până la 6 săptămâni de acclimatizare, pierderile de clorură de sodiu scad până la 3-5 grame zilnic. Această modificare se produce datorită creșterii secreției de aldosteron ca urmare a scăderii rezervelor de sodiu ale organismului (81).

Echilibrul dintre producerea și pierderea de căldură

Căldura este generată în mod continuu în corp ca un produs secundar de metabolism, și este de asemenea în permanență pierdută în mediul înconjurător. Când rata producției de căldură este egală cu rata pierderii, persoana respectivă este considerată a fi în echilibru termic. Când cele două rate sunt inegale, căldura și deci și temperatura corpului, în mod evident vor crește sau vor scădea. Pielea, țesuturile subcutanate și țesutul adipos sunt un sistem izolator termic pentru țesuturile din interiorul organismului. Grăsimea

este deosebit de importantă deoarece conduce căldura de trei ori mai încet decât alte țesuturi. Dacă nu există un flux sanguin de la organele interne încălzite către piele, proprietățile izolatoare ale organismului masculin normal sunt de aproximativ trei pătrimi din proprietățile izolatoare ale unui costum obișnuit de haine. La femei, această izolație este însă și mai bună.

Izolarea realizată de țesuturile subcutanate este un mijloc eficace de menținere a temperaturii interne centrale normale, chiar dacă temperatura pielii se apropie de temperatura aerului ambiant.

Sistemul "iradiant" al organismului: circulația sângelui de la interiorul corpului către piele: vasele sanguine penetrează țesuturile grase subcutanate izolatoare și se distribuie abundant imediat sub piele. Deosebit de important este un plex venos subcutanat care primește sânge de la capilarele pielii. În majoritatea zonelor expuse ale corpului (mâini, picioare și urechi) sângele ajunge în plex chiar direct din arterele mici, prin venele cu un strat muscular bine dezvoltat (ale anastomozelor arteriovenoase). Debitul sanguin prin plexul venos poate avea variații foarte mari, de la foarte puțin peste zero până la 30% din debitul cardiac total. Un debit sanguin crescut determină transportul cu mare ușurință al căldurii din interiorul corpului către piele, în timp ce reducerea la minim a debitului sanguin subcutanat (vasoconstricție) reduce pierderea de căldura (mecanism de conservarea căldurii).

Evident, pielea este astfel un sistem "iradiant" eficient, iar fluxul sângelui către piele reprezintă un mecanism extrem de eficient de transmitere a căldurii din interiorul corpului către piele.

Dirijarea căldurii către piele prin intermediul sângelui este controlată de gradul de vasoconstricție a arteriolelor și a anastomozelor arterio-venoase care aprovizionează cu sânge plexul venos al pielii. Această vasoconstricție, la rândul ei, este controlată aproape în întregime de sistemul nervos simpatic ca răspuns la modificările temperaturii centrale și ale temperaturii mediului ambiant.

Mecanisme de conservare a căldurii

Organismul conservă căldura și își protejează temperatura corpului prin două mecanisme importante: vasoconstricția- mecanism involuntar și mecanisme voluntare.

1. Vasoconstricția

Prin vasoconstricție periferică sângele central încălzit șuntează periferia (unde radiația, conducția și convecția ar produce pierderea de căldură). Acest mecanism este facilitat de straturile izolatoare ale pielii și grăsimii subcutanate care protejează temperatura internă.

2. Mecanisme voluntare

Ca răspuns la temperaturi scăzute ale corpului oamenii folosesc o serie de mijloace: se îmbracă mai gros, cu câteva rânduri de haine care permit

crearea de straturi termoizolante (strat de aer încălzit de corp); execută mișcări active (mersul, bătutul picioarelor pe loc, bătutul palmelor, jogging și alte tipuri de activități fizice care cresc activitatea mușchilor scheletici și în felul acesta producerea de căldură; se ghemuiesc scăzând în felul acesta suprafața corporală capabilă să piardă căldură prin radiație, convecție și conducție).

Mecanismul conservării căldurii și al producției crescute de căldură când scade temperatura corporală

Când temperatura centrală a corpului scade sub aproximativ 37°C, intră în acțiune mecanisme speciale de conservare a căldurii deja existente în organism, iar alte mecanisme intră în acțiune pentru a crește și mai mult rata producției de căldură, după cum urmează:

Conservarea căldurii.

Vasoconstricția cutanată. Unul din primele efecte care determină conservarea căldurii în corp este vasoconstricția intensă a vaselor cutanate din întregul organism. Hipotalamusul posterior amplifică foarte mult semnalele nervoase simplice către vasele cutanate și se produce o vasoconstricție cutanată puternică în tot organismul. În mod evident, această vasoconstricție previne transportul căldurii din interiorul corpului către piele. Consecutiv, datorită vasoconstricției maxime, căldura care poate ieși din corp este doar cea care poate fi condusă direct prin straturile izolatoare de grăsime ale pielii. Acest mecanism poate reduce pierderile de căldură prin piele de opt ori și deci conservă aceste cantități de căldură în organism.

Piloerecția. O a doua modalitate de conservare a căldurii este piloerecția adică ridicarea firelor de păr. Evident, acest efect nu este important la om datorită pilozității reduse, dar la animalele inferioare ridicarea firelor de păr pe vreme rece reține un strat gros de aer izolator chiar lângă piele, astfel încât transferul de căldură către mediul înconjurător scade foarte mult.

Oprirea sudorației. Sudorația este complet abolită prin răcirea termostatului preoptic sub 37°C. În mod evident aceasta va face ca răcirea corpului prin evaporare să se oprească, cu excepția evaporării insensibile.

Creșterea producției de căldură

Mecanismul producerii de căldură (termogeneza) se realizează prin trei modalități diferite atunci când temperatura corpului scade:

a. Stimularea hipotalamică a frisonului. În porțiunea dorsomedială a hipotalamusului posterior lângă peretele ventriculului al treilea este localizată o arie numită centru motor primar al frisonului. Această zonă este inhibată în mod normal de semnale ce transmit informația de "cald" de la termostatul din zona preoptică, dar este stimulată de semnale ce transmit informația de "rece" de la piele și de la măduva spinării. De aceea, ca răspuns la frig, acest centru este activat și transmite impulsuri prin ambele tracturi laterale, descendente prin trunchiul cerebral, spre cordoanele laterale ale măduvei spinării și în final la

motoneuronii anteriori. Aceste impulsuri nu sunt ritmice și nu determină tremurul muscular în sine, ba dimpotrivă, ele cresc tonusul musculaturii întregului organism și sensibilitatea reflexului de întindere a fusurilor neuromusculare. Când tonusul musculaturii crește peste un anumit nivel critic apare frisonul. Se crede că acesta se produce ca urmare a oscilațiilor de feedback ale mecanismului reflexului de întindere. În timpul frisonului maximal, producția de căldură a organismului poate crește de patru până la cinci ori față de normal.

b.Excitația chimică simpatică a producției de căldură. Atât stimularea simpatică cât și adrenalina circulantă (și noradrenalina într-o măsură mai mică) pot produce o creștere imediată a ratei metabolismului celular; acest efect este denumit termogeneză chimică. Totuși, la adult termogeneza chimică rareori poate crește producția de căldură cu mai mult de 10-15%, însă la copii termogeneza chimică poate crește rata producției de căldură cu până la 100%, ceea ce este probabil un factor foarte important în menținerea temperaturii corporale normale la nou-născut.

c.Secreția crescută de tiroxină ca o cauză de producție crescută de căldură. Răcirea ariei preoptice din hipotalamus crește de asemenea și eliberarea de TRH din hipotalamus. Acest hormon este transportat prin venele sistemului port hipotalamic până la hipofiză, unde stimulează eliberarea de TSH, Acesta la rândul lui stimulează secreția de tiroxină de către glanda tiroidă. Tiroxină crescută crește rata metabolismului celular al întregului organism. Totuși, această creștere a metabolismului datorată mecanismului tiroidian nu se produce imediat, ci necesită câteva săptămâni în care glanda tiroidă să se hipertrofieze pentru a asigura noul nivel al secreției de tiroxină. Expunerea animalelor la frig excesiv timp de câteva săptămâni poate determina creșterea dimensiunilor glandei tiroide cu până la 20-40% (47).

PATOGENIA FEBREI

Hipertermia reprezintă creșterea temperaturii corporale peste limita obișnuită a normalului, poate fi determinată de boli cerebrale, de substanțe toxice care afectează centrul termoreglării, de boli bacteriene, de tumori cerebrale sau de hidratare.

Febra apare datorită existenței unor agenți pirogeni exogeni în organism, care vor reseta termostatul hipotalamic la un nivel superior.

În timpul febrei acest nivel termoreglator hipotalamic este crescut astfel încât centrul termoreglării adaptează acum producția, conservarea și pierderea de căldură pentru menținerea temperaturii interne la un nivel de temperatură superior celui normal, nivel care funcționează ca un nou „set point” hipotalamic.

Fiziopatologia febrei începe cu intrarea în organism a unor pirogeni exogeni sau a unor endotoxine bacteriene. Cei mai frecvenți agenți pirogeni exogeni sunt complexe lipopolizaharidice din peretele celular al bacteriilor și virusurilor. Pe măsură ce bacteria este distrusă de fagocite apare o producție crescută și o eliberare de polipeptide cu funcție de citokine. Implicate în mecanismul febrei sunt interleukinele (IL), factorul de necroză al tumorilor (TNF) și interferonul (IFN) interleukina 1 (IL1) are cel mai puternic caracter pirogen. Acțiunea IL1 poate fi datorată în parte eliberării de PGE. La nivelul zonei preoptice a hipotalamusului anterior există o rețea vasculară cu permeabilitate crescută (organum vasculum laminae terminalis - OVLT). Sub acțiunea factorilor pirogeni endogeni endoteliul OVLT eliberează produși ai acidului arahidonic, în special prostaglandine - PGE2. Aceasta difuzează în zona preoptică a hipotalamusului anterior și se pare prin stimularea formării mesagerului secundar AMPc, duce la modificarea centrului termoreglării la nivel superior (resetarea hipotalamusului).

Creșterea "set point-ului" hipotalamic induce mecanismele de termogeneza (crește producția și conservarea de căldură) pentru aducerea temperaturii corpului la noul nivel. Apare astfel: vasoconstricție periferică, eliberări de epinefrină care crește rata metabolică, crește tonusul muscular, apare frisonul. Indivizii percep senzația de rece (mecanismul cortical al termogenezei – voluntar) și se îmbracă mai gros, se învelesc cu pături, se ghemuiesc pentru a reduce suprafața corporală și a împiedica pierderea de căldură. Aceste mecanisme de termogeneza (induse pe cele trei cai descrise anterior) sunt activate în stadiul al doilea al febrei (faza de creștere a temperaturii corpului) iar rezultatul acestor mecanisme îl reprezintă creșterea temperaturii corpului până la valoarea la care este resetat hipotalamusul (noul „set point”, sau noul nivel termoreglator hipotalamic).

În timpul febrei sunt eliberați o serie de hormoni ca – arginina, corticotropina (CRH) care acționează ca antipiretici endogeni și încearcă să diminueze răspunsul febril printr-un efect de feed-back negativ (stadiul al treilea al febrei). Acești antipiretici endogeni explici fluctuațiile febrei.

Febra încetează când „set point-ul” revine la normal, prin dispariția factorilor pirogeni endogeni, hipotalamusul răspunzând prin termoliza (pierderea de căldură). Rezultatul este: scăderea tonusului muscular, vasodilatație periferică, transpirație. Individul se simte încălzit (senzația corticală „de cald” va activa mecanismele voluntare de termoliză), își schimbă îmbrăcămintea, aruncă păturile, bea lichide reci, etc.

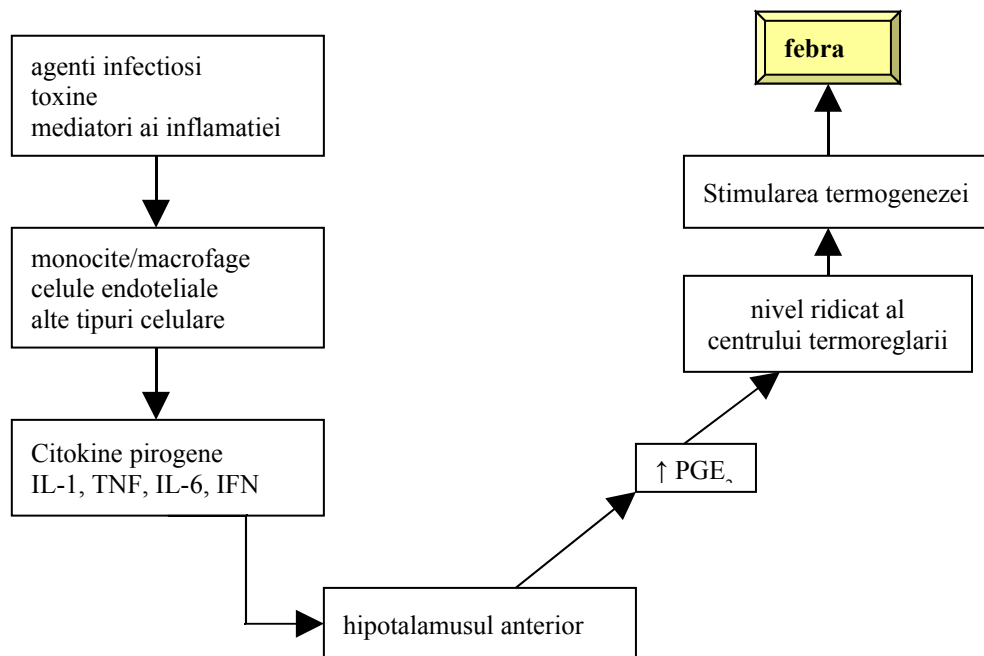


Fig.10. Mecanismul reacției febrile (Pleșca – Manea, 1998)

EVOLUȚIA FEBREI

Din momentul acțiunii factorilor pirogeni exogeni și până la sfârșitul reacției febrile se disting câteva perioade care reflectă particularitățile reacțiilor metabolice și funcționale determinate de comutarea nivelului de reglare al termostatului hipotalamic. Deși debutul, aspectul și intensitatea febrei sunt diferite în funcție de etiologia agresiunii, în evoluția febrei din bolile infecțioase acute se descriu 4 faze:

1. Faza de latență este perioada de timp scursă din momentul acțiunii agentului cauzal și până ce temperatura corpului începe să crească. Această fază are o durată variabilă în funcție de natura agentului patogen și de reactivitatea organismului.

În această fază există un echilibru între mecanismele de termogeneză și termoliză, dar se produc modificări în activitatea granulocitelor, monocitelor și limfocitelor și sunt eliberați factorii pirogeni endogeni care acționează asupra termostatului hipotalamic resetându-l la un nivel superior. La sfârșitul acestui stadiu temperatura corpului este normală (neschimbata), dar hipotalamusul acum are un nou nivel termoreglator ("set point") superior.

2. Faza de creștere a temperaturii (stadiul rece)

În general este de scurtă durată și se caracterizează prin aceea că organismul se comportă ca și cum ar fi solicitat să răspundă la tendința de

scădere a temperaturii interne. În acest stadiu apare un dezechilibru între termogeneză și termoliză cu activarea termogenezei.

Inițial, datorită creșterii tonusului simpatoadrenergic, diminuează termoliza prin reducerea fluxului sanguin periferic și suprimarea sudorației; apoi, ca urmare a diminuării temperaturii cutanate și stimulării crioreceptorilor cutanați, apare senzația de frig (determinată prin mecanismul termogenetic-cortical). În acest stadiu sunt activate cele trei mecanisme de termogeneză, descrise anterior: mecanismul neurohormonal sau endocrin, calea sistemului nervos vegetativ simpatic (inițiază frisonul) și calea corticală (inițiază senzația de rece –mecanisme voluntare de termogeneză). Apar contracții musculare clonice (frison) și concomitent este intensificată termogeneză prin creșterea tonusului musculaturii scheletice.

Alteori febra se datorează unei creșteri lente a termogenezei, fără frisoane, dar cu inhibiția termolizei. La adult și copilul mare predomină termogeneză frisonantă iar la nou născut și copilul mic termogeneză nefrisonantă. La sfârșitul stadiului doi, temperatura corpului este crescută iar hipotalamusul rămâne resetat la același nivel termoreglator superior.

3. Perioada de stare (stadiul cald)

Se caracterizează prin menținerea relativ stabilă a temperaturii corporale, în condițiile restabilirii echilibrului dintre termogeneză și termoliză, dar la un nivel superior celui fiziologic.

În această fază frisonul încetează, pielea este caldă și de culoare roz, ca urmare a creșterii debitului sanguin cutanat (faciesul persoanei febrile este vultos); pacientul are senzația de căldură; frecvența respiratorie crește și debitul cardiac crește corespunzător febrei, asigurând oxigenul necesar reacțiilor metabolice intensificate.

La sfârșitul acestui stadiu temperatura corpului rămâne crescută dar nivelul termoreglator ("set point") hipotalamic revine la normal, deoarece în acest stadiu sunt eliberate o serie de substanțe antipiretice endogene ca – arginina, corticotropina (CRH) care acționează la nivelul hipotalamusului resetându-l către nivelul normal.

4. Perioada de scădere a temperaturii corpului

Se caracterizează prin instalarea unui nou dezechilibru pasager între termogeneză și termoliză în sens contrar stadiului rece (faza de creștere a temperaturii) cu inhibarea termogenezei și intensificarea termolizei. Procesele metabolice scad în intensitate, pierderile de căldură cresc prin vasodilatație cutanată și la nivelul mucoaselor, crește secreția sudorală.

Scăderea temperaturii corpului prin intervenția mecanismelor de termoliză se poate face în două moduri diferite:

a. *Scădere bruscă, brutală, "in crisis"* - temperatura scade în câteva ore de la 39-40 °C sub 37°C însoțindu-se de transpirații profuze, diureza accentuată, eventual colaps, astenie, ansamblu de manifestări care constituie așa numita "criză termică, sudorală, urinară". Apare în pneumonia

pneumococică, erizipel.

b. Scădere lentă, gradată a temperaturii "in lisis" - ce apare în febra tifoidă (este tipică), gripă, supurații, uneori stări septice.

Pe măsură ce temperatura revine la normal pacientul se simte din ce în ce mai bine iar hipotalamusul adaptează mecanismele de termoreglare în vederea menținerii noii temperaturi.

În funcție de natura agentului etiologic, de calea de pătrundere și de reactivitatea organismului, curba termică prezintă particularități distincte care sunt de o deosebită importanță practică pentru clinician.

a). Febra continuă(Febris continua continens) -la 38-39-40°C și menținându-se astfel fără a coborâ decât foarte puțin și trecător, în oscilații mici, de aceea denumită și "febră în platou". Este caracteristică în: pneumonia acută pneumococică, perioada de stare a febrilor tifoide și paratifoide, erizipel, TBC forma miliară etc.

b). Febra intermitentă - cu oscilații mari astfel că în cursul aceleiași zile urcă până la 39-40°C coborând apoi la 37°C și chiar sub, constituind astfel accese febrile care încep deseori cu frison, se însoțesc de transpirații și se termină cu o stare euforică de bine (temperatura este normală dimineața și crește după amiaza-febră septică). Apare în: malarie, septicemie, supurații pulmonare, angiocolită, infecții urinare etc.

c). Febra remitentă(Febris continua remittens) - caracterizată ca și febra intermitentă prin oscilații diurne, dar mai mici (variază cu 1-2°C) și nu ajunge la 37°C. Apare în: TBC pulmonară gravă, boli virale, boala de sânge (temperatura scade în fiecare zi dar niciodată la temperatura normală).

d). Febra recurentă - caracterizată prin perioade cu debut brusc și evoluție în platou cu evoluție de 4-5-6 zile întrerupte de perioade de apirexie de mai multe zile. Apare în: infecția spirochetozică, leptospiră, infecție urinară, infecție biliară, limfom malign Hodgkin etc (febră ce apare la intervale de timp ce țin de dezvoltarea ciclică a paraziților care o determină).

e). Febra ondulantă - desfășurându-se în cicluri ca și febra recurentă dar cu debut și sfârșit lent nu brusc. Apare în limfom malign Hodgkin, bruceleza.

f). Febra difazică - după un episod febril de mai multe zile apare o perioadă de apirexie de câteva zile sau chiar săptămâni urmată apoi de un al doilea episod febril. Caracterizează o infecție ce se desfășoară în doi timpi sau este urmată de o complicație: pneumonie urmată de o pleurezie, otită urmată de o mastoidită, rinită urmată de o sinuzită etc.

g). Febra de tip invers - în care vârful termic apare dimineața și nu după amiaza ca de obicei. Apare în TBC pulmonar grav, avansat, infecție cavitara închisă sau cu drenaj insuficient, supurație viscerală profundă etc.

h). Febra neregulată - anarhică, nu se încadrează în nici un tip de febră. Apare în: endocardită septică subacută sau acută, inflamație supurativă cu descărcări toxice sau microbiene anarhice, boala de sânge sau de sistem etc .

Supraîncălzirea

Sindroamele asociate cu creșteri marcate ale temperaturii corpului apar atunci când capacitatea termolitică a organismului este depășită, când termogeneza este intensificată sau prin combinarea acestor mecanisme. Factorii care duc la creșterea incidenței lor sunt: vârsta înaintată, alcoolismul, consumul de droguri antipsihotice, diuretice, anticolinergice, ventilație deficitară.

Supraîncălzirea se manifestă prin creșterea temperaturii corporale putând ajunge până la 40 °C. Clinic bolnavul prezintă stare de neliniște, senzație de sete datorită deshidratării prin transpirație, oboseală, amețeli, confuzie, dispnee, tahicardie, crampe musculare. Gradual starea bolnavului se deteriorează dacă nu este scos din mediul cald, instalându-se tulburări hemodinamice, hipoxie tisulară, acidoză, treptat evoluând spre starea comatoasă și exitus. Clinic se descrie mialgia termică, în care apar contracturi musculare, este forma cea mai ușoară de supraîncălzire. Urmează ca gravitate insolația iar simptomatologia este dominată în special de tulburările hidroelectrolitice și hemodinamice.

AVANTAJELE FEBREI

Febra favorizează răspunsul la infecții prin câteva mecanisme:

Simpla creștere a temperaturii corpului poate distruge unele microorganisme și împiedică multiplicarea lor.

Creșterea temperaturii scade nivelul seric al fierului, zincului, și cuprului toate necesare multiplicării bacteriene. Creșterea temperaturii produce distrugerea lizozomilor și autodistrugerea celulară prevenind în felul acesta multiplicarea celulelor infectate.

Căldura crește transformările limfocitelor și motilitatea neutrofilelor facilitând răspunsul imun. Fagocitoza, ca și producerea de interferon sunt sporite.

Deoarece febra prezintă unele avantaje în cadrul infecției, suprimarea ei prin tratament antipiretic trebuie făcută cu atenție. Aceste tratamente vor fi făcute numai dacă febra produce, serioase efecte adverse - convulsii, afectare nervoasă. Răspunsul la infecții este diferit la copii și bătrâni față de adult.

Bătrânii pot prezenta o scădere a răspunsului febril, până la absența febrei în cadrul infecțiilor. Absența răspunsului febril în infecții și în felul acesta absența efectelor favorabile pe care le are febra în infecții pot explica creșterea mortalității observate la persoanele în vârstă cu imunitate deficitară.

În contrast cu bătrânii, copiii fac creșteri termice mult mai mari decât adulții în infecții relativ minore. Accesele febrile pot apare la temperaturi de

peste 39°C. Acestea sunt mai frecvente la copiii până la 5 ani și sunt în general scurte, autolimitate durând sub 5 minute în 40% din cazuri și sub 20 minute în 75% din cazuri.

Părerile sunt împărțite asupra semnificației accesului febril la copii. În majoritatea situațiilor se pare că nu se produc efecte adverse pe termen lung asupra sistemului nervos central al copilului, numai un număr relativ mic (1-2%) pot dezvolta epilepsii (22).

HIPERTERMILE

Creșterea marcată a temperaturii organismului poate provoca afecțiuni nervoase, coagularea proteinelor plasmatiche, moartea. La 41°C afectarea sistemului nervos poate produce la adult convulsii. La 43°C produce moartea.

Hipertemia nu este mediată de pirogeni și nu are loc ca urmare a unei resetări a "set point-ului" hipotalamic. Hipertemia poate fi accidentală sau terapeutică. Scopul hipertermiei terapeutice este de a distruge unele microorganisme sau celule tumorale facilitând răspunsul natural imun al celulelor gazdă prin producerea de febră. Ca formă de tratament hipertemia este controversată.

Hipertemia accidentală prezintă patru forme:

a. Forma minoră a crampelelor de căldură - apare la persoanele care nu sunt obișnuite cu căldura sau la persoanele care efectuează o muncă fizică intensă în climatul cald. Se manifestă prin contracții severe și spasmodice ale musculaturii abdominale și ale extremităților care apare după transpirații îndelungate și pierderi masive de sodiu (electroliti). Creșterea temperaturii corpului, a pulsului și a tensiunii arteriale însoțesc de obicei aceste crampe.

Tratamentul constă în administrarea de soluții salin pe cale orală sau parenterală.

b. Insolajia - reprezintă un complex de manifestări produse de acțiunea combinată a căldurii și luminii solare asupra extremității cefalice. Tulburările au o gravitate diferită în funcție de reactivitatea individului, de intensitatea radiației și de timpul de expunere.

Pe primul plan se situează tulburările vasomotorii, în special perturbările irigației cerebrale și secundar hipertermia care însoțește sindromul.

Modificările circulației cerebrale joacă rol esențial în: manifestările neurologice (edem cerebral, hipertensiunea intracraniană, hemoragii), manifestări psihice (accidente confuzionale, delir, halucinații, amnezii "etc.).

Creșterea marcată a temperaturii corporale se datorește dereglării centrale care determină dezechilibrarea mecanismelor termoreglatorii.

Tabloul clinic este grav și se caracterizează prin: cefalee, jenă precordială, față congestionată, dispnee, tahicardie, puls mic filiform, ceafă rigidă, privire fixă, convulsii epileptiforme etc., putând evolua spre comă și apoi moarte.

În formele ușoare se constată o cefalee puternică, rebelă, ca urmare a atingerii meningo-encefalice, irascibilitate și tulburări ale activității cordului.

c. *Șocul termic (caloric)* - este o formă specială a supraîncălzirii și poate îmbrăca uneori aspecte dramatice. Se întâlnește în condițiile unei supraîncălziri rezultate atât printr-o termoproducție crescută cât și printr-o termoliză insuficientă, ca și în cazul unor marșuri lungi pe căldură la persoanele gros îmbrăcate.

Manifestările clinice ale șocului termic sunt reprezentate prin: creștere rapidă și brutală a temperaturii (41-42°), tulburări nervoase (cefalee, amețeli, confuzie, delir agitat, convulsii până la comă), tulburări circulatorii (tahicardie intensă, uneori supraventriculară; creșterea fluxului sanguin central și muscular cu diminuarea concomitentă a fluxului splanhnic și în final insuficiență cardiacă), alterări hepatice cu icter consecutiv necrozei centrolobulare și colestazei, coagulopatie de consum, tubulonecroza acută, alterări ale echilibrului electrolitic.

d. *Hipertermia malignă* - este un sindrom foarte rar ce reprezintă forma cea mai gravă. Se datorează depășirii capacității funcționale a mecanismelor de termoreglare prin exagerarea termogenezei și insuficiența termolizei. Fenomenul apare în anesteziile generale în care s-a utilizat succinilcolina ca miorelaxant și halotanul ca anestezic general. Intraoperator sau postoperator precoce pacienții prezintă creșteri rapide ale temperaturii corporale care în câteva ore depășesc 41-42°C concomitent cu o simptomatologie extrem de gravă:

- tahicardie cu frecvența de 150bătăi/min.;
- ascensiune termică rapidă 0,5-1°C/oră ajungându-se în câteva ore la 43-44°C;
- tensiunea arterială în scădere rapidă;
- respirații frecvente(tahipnee), scurte și superficiale;
- hipertonie sau rigiditatea musculaturii striate;
- semne de agitație, convulsii;
- colaps cardiovascular până la comă;
- temperatura diferențială rectală-cutanată de 5-10°C ca rezultat al vasoconstricției periferice intense, ceea ce realizează aspectul de hipertemii reci sau cu paloare;
- creșterea intensă a consumului de oxigen

Caracteristică sindromului este rigiditatea musculaturii striate considerată drept factor cauzal al hipertemiei prin creșterea termogenezei. A fost incriminat drept factor al intensificării termogenezei musculare un defect al metabolismului calciului caracterizat prin insuficiența de recirculare a calciului la nivelul reticolului endoplasmatic. Acest deficit determină contracții musculare continue, fără întreruperi, cu mare consum de energie și eliberare de căldură concomitent cu instalarea unei stări de acidoză. Această tulburare transmisă genetic are un caracter recesiv autosomal și poate apărea și la alți membri ai

familiei.

Anestezicele generale și miorelaxantele provoacă în aceste condiții (deficit genetic) o eliberare în citoplasmă a calciului stocat în mitocondrii. Excesul de calciu declanșează o contractură persistentă a miofibrilelor cu creșterea consumului de oxigen și a eliberării de dioxid de carbon, glicoliză intensă, acidoza metabolică și mai ales o termogeneză exagerată.

HIPOTERMILE

Hipotermia reprezintă răcirea marcată a temperaturii corpului ca urmare a pierderilor de căldură superioare cantităților generate de organism - bilanț caloric negativ. Hipotermia produce vasoconstricție, tulburări la nivelul microcirculației, coagulare, modificări ischemice tisulare. În hipotermiile severe se produc cristale de gheață intracelular ce duc la distrugere celulară.

Hipotermia tisulară încetinește rata reacțiilor biochimice (scade metabolismul tisular), crește vâscozitatea sanguină, favorizează coagularea sanguină și stimulează vasoconstricția profundă.

Hipotermia se instalează ca urmare a exagerărilor termolizei, insuficienței termogenezei sau mai frecvent datorită asocierii ambelor mecanisme.

Există trei forme distincte de stări hipotermice: hipotermii fiziologice, patologice și terapeutice.

1. Hipotermiile fiziologice

Sunt întâlnite atât la om cât și la animale. La animale fenomenul este cunoscut drept hibernare. Hibernarea reprezintă un fenomen fiziologic ce se menține o anumită perioadă de timp fiind o stare echilibrată, reglată și suspendată prin mecanisme naturale. Scăderea temperaturii corpului, în aceste cazuri (urși, hârciog) este consecința reducerii activității metabolice și tisulare generale.

La om hipotermii ușoare sunt întâlnite în condiții de repaus absolut sau în timpul somnului. Nou-născuții și în special prematurii, sunt mai expuși la hipotermie datorită raportului greutate corporală/suprafață net în favoarea celui de al doilea termen. Suprafața corporală mare favorizează o termoliză exagerată. Tonusul vascular, la această grupă de vârstă, este insuficient iar reacțiile vasomotorii sunt limitate.

Bătrânii pot prezenta hipotermii pasagere sau persistente datorită limitării capacității termogenetice și datorită modificărilor scăderii eficienței mecanismelor de reglare neuroendocrine, cu reducerea reactivității vaselor tegumentelor. Persoanele în vârstă nu simt frigul la fel ca tinerii, iar dacă sunt expuși la temperaturi scăzute consumul de oxigen crește mai puțin iar scăderea temperaturii centrale și periferice este mai accentuată.

2. Hipotermii patologice

Apar datorită depășirii capacității funcționale a mecanismelor de

termoreglare sau a alterării primitive a acestora. Apar fie accidental, fie prin alterarea primitivă a mecanismelor de termoreglare.

a) *Hipotermii accidentale* - sunt în general rezultatul imersiei bruște în apă rece sau expunerii îndelungate la o ambianță rece și în aceste condiții un risc particular îl prezintă vârstele extreme - copii și bătrâni - datorită tulburărilor mecanismelor termoreglatorii modificate la aceste grupe de vârstă.

În hipotermia acută datorită vasoconstricției periferice fluxul sanguin suntează periferia tegumentelor răcite, fiind distribuit spre interiorul organismului pentru că în felul acesta să. se evite pierderile de căldură. Aceasta vasoconstricție ar putea produce o ischemie tisulară periferică, dar datorită unei reperfuzii intermitente a extremităților (fenomen Lewis) oxigenarea acestor regiuni este păstrată. Reperfuzia periferică intermitentă continuă până când temperatura internă scade dramatic.

Centrul hipotalamic stimulează frisonarea ca un efort în a produce căldură. Frisonarea severă apare la temperatura internă de 35°C și continuă până când aceasta scade la aproximativ 32-30°C. La 34°C apare lentoarea ideăției și scăderea coordonării mișcărilor.

Pe măsură ce hipotermia se accentuează controlul hipotalamusului asupra vasoconstricției este pierdut și apare o vasodilatație periferică cu pierderea temperaturii interne a corpului prin periferie. Individul se simte deodată încălzit și începe să se dezbrace.

La 30°C scade frecvența cardiacă, respiratorie, debitul cardiac, fluxul sanguin cerebral, metabolismul. Nodul sinusal începe să fie depresat asociându-se cu încetinirea conducerii prin nodul atrioventricular.

În hipotermia severă 26-28°C pulsul și respirația abia mai pot fi perceptibile. Acidoza este de la moderată la severă. Fibrilația ventriculară și asistolia sunt comune.

Dacă hipotermia este medie, reîncălzirea pasivă poate fi suficientă pentru înlăturarea tulburărilor. Reîncălzirea pasivă constă în haine uscate, băuturi calde, executarea de exerciții izometrice.

Dacă temperatura internă scade până la 30°C trebuiesc instituite măsurile de reîncălzire activă: paturi încălzite, încălțăminte și îmbrăcăminte încălzită și băuturi calde.

Reanimarea cardiacă se instituie dacă temperatura corpului scade sub 30°C sau când apare afectare cardiacă severă. Reîncălzirea poate fi completată prin administrarea de soluții perfuzabile încălzite, lavaj gastric cu soluții încălzite și lavaj peritoneal, inhalării de gaze încălzite și în cazuri extreme transfuzii cu sânge încălzit trecute printr-o pompă cu circuit oxigenator.

În general metodele de reîncălzire trebuie făcute într-un ritm de doar câteva grade pe oră pentru a preîntâmpina complicațiile reîncălzirii. Cele mai importante complicații ale reîncălzirii sunt:

- *acidoza* - reîncălzirea stimulează vasodilatația periferică; sângele periferic reîntorcându-se de la țesuturile periferice ischemice în interiorul

corpului, produce scaderea pH-ului;

- *șocul reîncălzirii* - pe măsură ce reîncălzirea și vasodilatația progresează, organismul este incapabil să mențină o presiune sanguină normală datorită scăderii volumului plasmatic (datorită "diurezei la rece"), depleției catecolaminice (datorită tremuratăului îndelung) și afectării miocardice;

- *hipotermia profundă finală* - pe măsură ce sângele periferic mai rece se întoarce în interiorul organismului, temperatura internă poate scădea realizându-se situația de "after fall" sau "after drop";

- *aritmii* - reîncălzirea reprezintă un stres adițional miocardului și așa sever afectat.

Complicațiile pe termen lung includ: insuficiența cardiacă congestivă; insuficiență hepatică; insuficiență renală; eritropoieza anormală; infarct miocardic; pancreatite afectări neurologice.

O formă gravă de hipotermie care poate duce la moarte este cea produsă prin alcool în mediu cu temperatură scăzută. Alcoolul este un anesthetic central dar și un puternic vasodilatator periferic, favorizând în felul acesta o mare pierdere de căldură ce nu este contrabalansată de o creștere corespunzătoare a termogenezei. Cei care adorm sub acțiunea alcoolului, în frig, mor cu ușurință înghețați.

b) *Hipotermii patologice* - produse prin alterarea primitivă a mecanismelor de termoreglare sunt consecința acțiunii nocive directe sau reflexe asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării. În acest caz hipotermia se poate instala în condiții termice ambientale normale.

Cauze de hipotermii patologice sunt: leziuni hipotalamice prin tumori (astrocitom), epilepsie diencefalică; leziuni medulare - mai ales tetraplegia traumatică; hipotiroidismul grav sau hipopituitarismul; malnutriția; boala Parkinson; cetoacidozele; supradozari medicamentoase (fenotiazidice; clorpromazina); uremii.

3. Hipotermii terapeutice

Este o metodă provocată ca adjuvant al proceselor de anestezie și pregătire preoperatorie în diverse intervenții chirurgicale care necesită oprirea circulației o perioadă mai mare de timp.

În condițiile de anestezie profundă și de răcire a sângelui prin circulație extracorporală, temperatura corpului poate fi scăzută până la 7 -8°C când metabolismul este aproximativ 1/16 din metabolismul în condiții bazale. Consumul redus de oxigen duce la fibrilație ventriculară și stop cardiac. Procedul este folosit în intervențiile pe cord și vasele mari.

Utilizarea hipotermiei în scopuri medicale nu ne permite subestimarea efectului patogen al frigului.

Particularitățile funcționale generate de acțiunea naturală, necontrolată, a frigului, realizează o stare patologică fără posibilitatea restabilirii spontane,

care poate evolua progresiv către moarte, tocmai ca urmare a deprimării continue și profunde a funcțiilor vitale pe măsură adâncirii hipotermiei.

Aclimatizarea

Atunci când condițiile de mediu se mențin pe o perioadă mai lungă de timp la parametri excesivi, organismul suferă o serie de modificări și ajustări care să îi permită funcționarea optimă în aceste condiții, proces denumit aclimatizare.

Aclimatizarea la temperaturi ridicate

Transpirația reprezintă cel mai eficient mijloc natural de combatere a stresului termic.

Aclimatizarea se realizează într-un interval cuprins între 4 și 7 zile până la câțiva ani în condiții extreme. Aceasta se realizează prin mai multe mecanisme:

- creșterea cantității de sudoare care are o concentrație mică de clorură de sodiu ceea ce duce la economia ionilor de sodiu,
- vasodilatația periferică mare cu rolul de a ceda cât mai multă căldură,
- scăderea volumului circulant,
- descreșterea fluxului renal,
- creșterea concentrației hormonului antidiuretic (ADH) și al aldosteronului,
- scăderea concentrației de sodiu urinar,
- creșterea frecvenței respiratorii,
- creșterea aliurii ventriculare,

Hiperaldosteronismul care poate rezulta în urma aclimatizării poate duce la scăderea concentrației de potasiu, fenomen agravat de înlocuirea ionilor de sodiu fără înlocuirea concomitentă și a celor de potasiu.

Aclimatizarea la temperaturi scăzute

În explicarea aclimatizării la temperaturi scăzute mecanismele fiziologice de adaptare sunt încă neelucidate complet. Acest tip de aclimatizare constă în adaptarea circulatorie astfel încât să se protejeze zonele de pe corp expuse la temperaturile scăzute. Are loc și o adaptare metabolică care constă în creșterea producerii de căldură necesară compensării pierderilor crescute ale acesteia (58).

REAȚIA IMUNĂ

Organismul uman este expus în permanență invaziei diferiților factori ce pot surveni din mediul extern, dar el dispune de câteva linii de apărare împotriva lor.

Prima linie de apărare este constituită de către barierele naturale, anatomice, fiind reprezentată de mucoasa tracturilor: respirator, gastro-intestinal, genito-urinar.

Aceste suprafețe sunt nu numai bariere fizice dar și chimice. Glandele sebacee ale pielii secretă acizi grași și acid lactic cu efect antibacterian și antifungic. Perspirația, lacrimile și saliva conțin enzime (lizozim) care atacă peretele bacteriilor gram-negative. Totodată, drept rezultat al acestor secreții glandulare, suprafața pielii este acidă (pH = 3-5) devenind neospitalieră pentru majoritatea bacteriilor.

Dacă o substanță chimică nocivă, un corp străin sau o bacterie, penetrează această linie de apărare, atunci intervin mecanismele mecanice de îndepărtare. De la nivelul pielii îndepărtarea se face prin descumare, din aparatul respirator prin tuse, din cel gastrointestinal prin vomă iar din tractul urinar eliminarea se face prin urină.

Toate mecanismele de apărare enumerate sunt nespecifice, și realizează protecția organismul gazdă împotriva oricărui tip de agresiune.

Odată compromisă această primă linie, răspunsul inflamator - inflamația, apare imediat ca o a doua barieră de apărare. Răspunsul inflamator începe rapid, în câteva secunde din momentul invaziei și este tot un răspuns nespecific.

Cea de-a treia și ultima linie de apărare este reprezentată de **sistemul imun**. Acesta se instalează lent, este specific și conferă organismului o protecție permanentă sau de lungă durată .

Imunologia, ca știință biologică, s-a constituit târziu, abia în secolul nostru, dar deși este considerată o știință nouă, datele acumulate în acest interval relativ scurt de timp, au dus practic la o dezvoltare explozivă, ajungându-se astăzi la o implicare aproape în toate ramurile medicinei, de la alergologie și reumatologie până la neurologie, cardiologie și chirurgie.

Inițiată ca o știință a mijloacelor specifice de apărare a organismului împotriva infecțiilor, imunologia se dezvoltă ulterior, lărgindu-și în ritm alert sfera de interes. Inițial, în termenul de imunitate se includea doar ansamblul mecanismelor, moștenite sau dobândite, care concură la apararea organismului contra infecțiilor.

Capacitatea organismului uman de a rezista aproape tuturor microorganismelor sau toxinelor care au tendința să-i distrugă țesuturile și organele, se numește imunitate. O mare parte din imunitate este determinată de un sistem imun special, care formează anticorpi și limfocite activate care, la

rândul lor, atacă și distrug microorganismele specifice sau toxine. Acest tip de imunitate se numește imunitate câștigată. Totuși, o parte adițională a imunității rezultă, mai curînd, din procese generale, decît din procesele îndreptate împotriva unor agenți patogeni specifici. Aceasta se numește imunitate înnăscută și include următoarele:

1.Fagocitarea de către leucocite și celulele sistemului de macrofage tisulare a bacteriilor și a altor agenți patogeni (așa cum s-a descris deja în capitolul precedent).

2.Distrugerea microorganismelor pătrunse în stomac, de către secrețiile acide ale stomacului și de către enzimele digestive.

3.Rolul de barieră antiinfecțioasă al pielii.

4.Prezența în sînge a anumitor compuși chimici, care se atașează de microorganismele străine sau toxine, care sunt distruse.

Această imunitate înnăscută dă organismului uman rezistența față de unele infecții virale paralitice ale animalelor, holera porcînă, pesta bovină, și jigodia - boală virală care omoară un mare număr din câinii afectați. Pe de altă parte, animalele inferioare sunt rezistente sau chiar complet imune la cele mai multe din bolile umane, cum ar fi poliomielita, oreionul, holera, pojarul și sifilisul, care pentru om sunt grave sau chiar letale.

Pe lângă imunitatea înnăscută, organismul uman are capacitatea de a dezvolta mecanisme de apărare puternice împotriva unor bacterii înalt patogene, virusuri, toxine și chiar țesuturi străine de specie. Aceasta este imunitatea câștigată. Adesea, imunitatea câștigată poate să acorde o protecție foarte mare. De exemplu, se poate obține imunitate față de toxina paralizantă botulinică sau față de toxina tetanizantă a tetanosului, chiar și atunci cînd acestea ating nivele de 100.000 de ori nivelul la care ele ar fi letale în absența acestei imunități. Acesta este și motivul pentru care vaccinarea este extrem de importantă pentru protecția organismului uman împotriva bolilor și toxinelor. În termenul de imunitate au fost înglobate fenomene fiziologice și patologice, în aparență foarte disparate, dar care au în comun caracterul de "răspuns imun" la contactul cu antigenul. Datorită modalităților foarte variate de răspuns pe care le manifestă organismele la prezența unui antigen a apărut o diversificare corespunzătoare a criteriilor de clasificare a fenomenelor imune.

Există în prezent două criterii generale de clasificare:

1. dupa originea reactivității imune, se deosebesc:

- imunitatea naturală (sau moștenită)
- imunitatea dobîndită;

Imunitatea naturală - sau moștenită. Nu este practic produsă de un răspuns imun. Un tip de imunitate naturală, care este prezent încă de la naștere, este cel specio-dependent. Omul are o imunitate naturală față de unii agenți infecțioși care produc îmbolnăviri la alte specii. De exemplu omul nu se îmbolnăvește de jigodie canină (boala Care), sau așa cum observase Jenner, omul nu face vaccina bovinelor.

Imunitatea dobândită - este considerată ca fiind suma fenomenelor care apar după o stimulare antigenică cunoscută.

-După modul de realizare a imunității dobândite se deosebesc două tipuri:

a. imunitate dobândită natural (postinfecțioasă) - se instalează ca rezultat al trecerii organismului prin boală (forma clinică sau infecție inaparentă clinic - febra tifoidă, difterie, scarlatină, rujeolă etc);

b. imunitate dobândită artificial (postvaccinală) - se instalează după supunerea organismului la vaccinarea selectivă, cu un anumit tip de antigen.

-După mecanismul de instalare al imunității dobândite se deosebesc trei tipuri:

a. imunitatea dobândită activ - rezultatul unei stimulări antigenice directe realizată: în mod natural - infecție sau în mod artificial - vaccin, constituie baza profilaxiei bolilor infecțioase. Se realizează prin vaccinuri cu virus viu atenuat (antipoliomielitic), prin vaccinuri cu virus omorât (antipertusis) sau prin vaccinuri cu toxine detoxificate (antidifteric, antitetanic).

b. imunitatea dobândită pasiv - se obține prin transferul de efectori activi (anticorpi sau celule sensibilizate) de la un organism imunizat anterior în mod active. Transferul de anticorpi de la mamă la făt (diaplacentar la om) sau de la mamă la nou-născut (prin colostru la animale) este un exemplu de imunitate dobândită pasiv. Este un tip de imunitate de scurtă durată și este strict legată de timpul de supraviețuire în organismul receptor a moleculelor de anticorpi introduși.

c. imunitate adoptivă - este imunitatea dobândită artificial, prin transfer de celule imunocompetente (suspensii celulare din splină, măduvă osoasă, ganglioni limfatici) provenite de la un organism imunizat activ în prealabil. Acest tip de imunitate reprezintă, în prezent, doar un factor experimental, dar de o mare importanță teoretică și practică.

2 după tipul de efector imunologic, se deosebesc:

a. Imunitatea umorală (realizată prin intermediul anticorpilor)

b. Imunitatea celulară (realizată prin sistemul limfocitelor T).

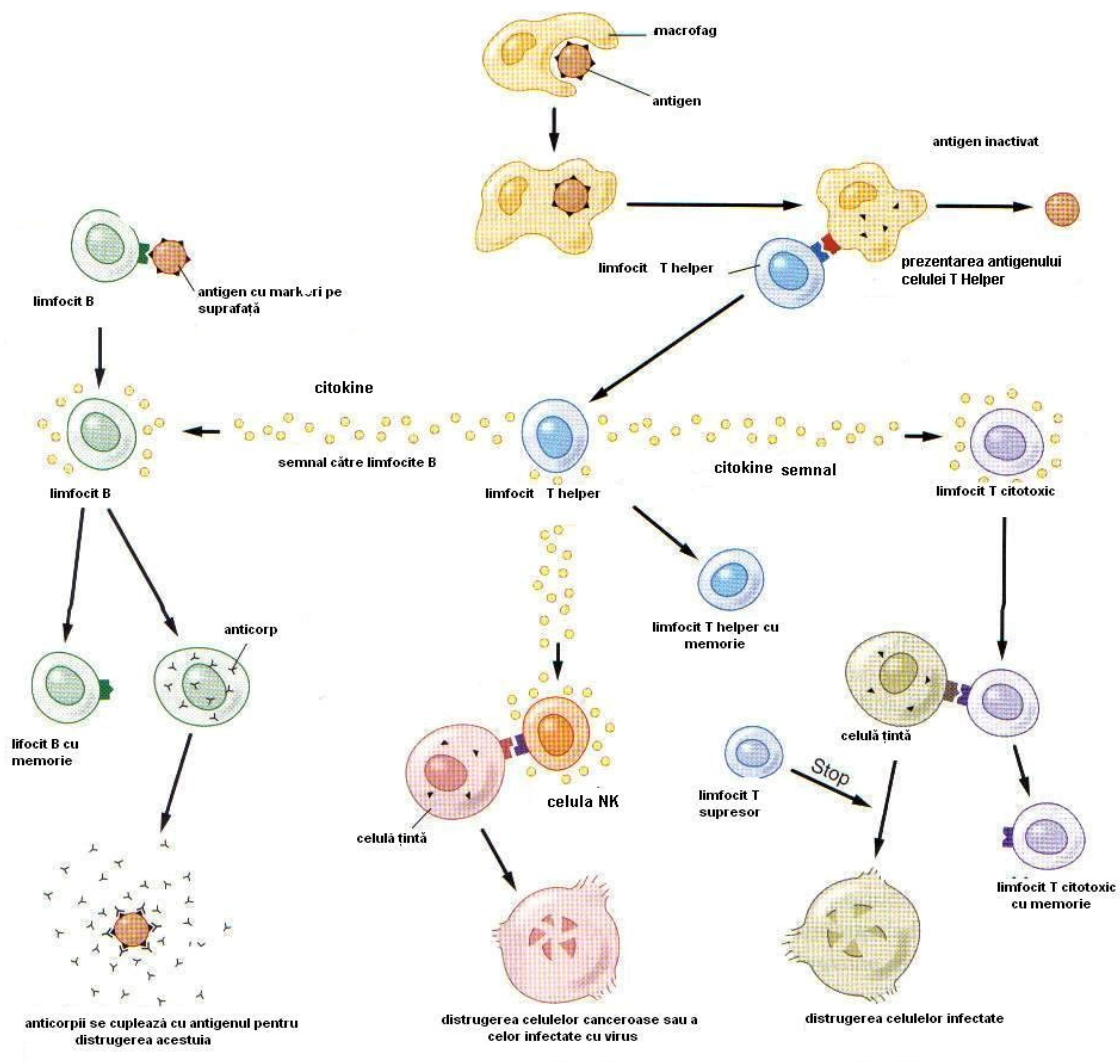


Fig. 11. Celulele implicate în răspunsul imun (Gilbert C., 2005)

Substratul morfologic al imunității este reprezentat de sistemul limfoid al cărui principal component este limfocitul. Acesta își are originea la nivelul ficatului și al splinei în viața intrauterină și la nivelul măduvei osoase la copil și adult dintr-o celulă precursoră, celula stem. Limfocitele astfel formate nu sunt capabile de implementarea răspunsului imun și pentru a deveni imunocompetente ele trebuie să migreze prin intermediul vaselor sanguine sau a celor limfatice la diferite țesuturi limfoide ale corpului. Trecând prin aceste țesuturi se maturează și capătă caractere imunocompetente.

La o analiză mai riguroasă însă rezultă că și din acest punct de vedere nu

este posibilă o delimitare netă: așa cum imunitatea dobândită se dezvoltă numai pe baza unui fond natural (înnăscut) de elemente determinate, tot astfel imunitatea umorală are o origine net celulară (anticorpii).

Populația celulară care compune sistemul imunitar este reprezentată în principal de două mari categorii:

-sistemul limfocitar

-sistemul reticulo-endotelial, denumit mai corect sistemul fagocitar mononuclear sau macrofagic, care cuprinde macrofage fixe, de tipul celulelor reticulare și macrofage mobile (din monocitele circulante).

Pe plan funcțional, activitatea sistemului imunitar se caracterizează în primul rând printr-o extraordinară specificitate. O altă particularitate funcțională este memoria imunologică prin care se conservă "amintirea" contactului cu antigenul, orice contact ulterior generând un răspuns mult amplificat.

În cadrul celor două mari clase de celule limfoide (B și T) există o mare diversitate de celule; în final se ajunge la constatarea că unei anumite celule imunitare, elementul de bază fiind celular, îi corespunde un anumit antigen și practic numai acesta. Fiecare celulă este deci extrem de specializată, dar de o competență foarte limitată (67).

DEZVOLTAREA SISTEMULUI IMUNITAR

Plecând de la celulele primare, de tip "stem" cele două linii limfocitare, T și B, se separă ca urmare a instrucției suferite în organele limfoide primare, timusul și respectiv bursa Fabricius (Hieronymus Fabricius ab Aquapendente 1537-1619). Bursa este un organ bine definit la păsări, situat în regiunea cloacei, dar corespondentul acestui organ la mamifere este greu de identificat strict anatomic, cu toate că funcțional rolul bursei pare a fi deținut de anumite formațiuni limfoide ale tubului digestiv.

După o perioadă de instruire, în timus sau în bursă, limfocitele colonizează o serie de organe și în special măduva oaselor, splina și ganglionii limfatici pentru ca apoi limfocitele din aceste "organe secundare" să se delimiteze ireversibil în una din seriile liniei limfocitare B sau T.

Ambele linii limfocitare, B și T, dețin proprietăți definitorii ale reactivității imunitare și în primul rând - specificitatea reacției cu un anumit antigen. Celulele stimulate de antigen se multiplică formând o clonă de celule identice, a căror activitate tinde să elimine antigenul respectiv din organism.

Sub aspect efector, stimularea antigenică a limfocitelor T determină producerea unor substanțe numite limfokine, iar stimularea limfocitelor B duce, printr-un proces de diviziune, la formarea unei clone de celule, care în final, îmbracă înfățișarea plasmocitelor și care secretă anticorpi (imunoglobuline).

Proliferarea limfocitelor T în timus este extrem de vie (una din cele mai rapide din organism), aceste celule divizându-se de trei ori în timpul unei zile. Într-un anumit moment de dezvoltare, limfocitele T se strecoară printre celulele

epiteliale și părăsesc timusul pe calea capilarelor sanguine. Ele se vor acumula apoi în anumite zone ale ganglionilor limfatici și ale splinei, denumite zone timo-dependente, de unde reintră periodic în circulația generală pe calea vaselor limfatice și a canalului toracic. O bună parte din masa limfocitelor T se află în stare circulantă, putând veni cu ușurință în contact cu antigene din diferite regiuni ale corpului.

Același precursor celular primitiv va da naștere limfocitelor B, pentru formarea cărora este necesară o instrucție primară în bursă. După instrucția bursală celulele sistemului limfocitar B dobândesc proprietatea de a secreta imunoglobuline.

Într-un stadiu ulterior, o celulă sau un grup de celule B va întâlni antigenul corespunzător, va fi stimulată de către acesta și va prolifera, generând în final o clonă de plasmocite identice, cu o mare capacitate de a fabrica imunoglobuline. În cursul transformării limfocitului B în plasmocit, celula ia înfățișarea așa-numitului limfoblast. Întreaga clonă produce un singur tip de anticorp, fiecare plasmocit secretând circa 2 000 de molecule anticorp pe secundă, durata vieții unui plasmocit fiind de câteva zile.

O parte din celulele B păstrează însă trăsăturile limfocitare, devin așa-numitele celule cu memorie imunologică, au o viață îndelungată și asigură reacțiile imune de mare amploare ca răspuns la un nou contact cu antigenul.

Imediat după instrucția bursală, limfocitele, devenite acum limfocite B, sintetizează imunoglobuline. Cronologic apar mai întâi imunoglobulinele M (IgM) după care survine virarea funcțională spre celelalte clase.

Deși proliferarea celulelor imunoformatoare indusă de contactul cu antigenul este explozivă, ea este la un moment dat reprimată în primul rând grație unui mecanism de feed-back prin care, la un anumit nivel, masa de anticorpi inhibă proliferarea clonei celulare care o produce.

ANTIGENELE

Este evident că organismul are un mecanism de recunoaștere a microorganismelor străine sau toxinelor, deoarece imunitatea câștigată nu apare decât după invazia acestora. Fiecare toxină sau fiecare tip de organism conține aproape întotdeauna unul sau mai mulți compuși chimici specifici în structura lor, care sunt diferiți de toți ceilalți compuși. În general, aceștia sunt proteine sau polizaharide mari și sunt cei care inițiază imunitatea câștigată. Aceste substanțe se numesc antigene.

În general, orice substanță străină care declanșează în organism o reacție imună este denumită antigen (Ag).

Substanțe cu caracter antigenic pot lua naștere direct în organism prin apariția unor mutații somatice, cum sunt cele de tip oncogen.

Antigenele au două proprietăți generale: declanșează răspunsul imun și reacționează specific cu produsele rezultate în urma elicitirii acestuia (anticorpi-

Ac sau receptori celulari). Declanșarea răspunsului imun presupune în mod obligatoriu trei aspecte:

a) - Ag selectează dintr-un repertoriu preexistent de limfocite, doar pe cele ce sunt Ag-specifice, respectiv exprimă pe suprafața lor receptori ce pot recunoaște și pot stabili legături cu Ag inductor; acest proces poartă denumirea de selecție clonală

b) - ca urmare a recunoașterii antigenice, limfocitele selectate sunt activate metabolic;

c) - secundar stimulării activității metabolice limfocitare, acestea proliferază, prin creșterea impresionantă a numărului de celule realizându-se expansiunea clonală.

Capacitatea antigenelor de a declanșa răspunsul imun, care implică selecția clonală, activarea clonei selectate și expansiunea acesteia, se numește imunogenitate.

În al doilea rând, Ag reacționează strict cu produsele rezultate ca urmare a elicitării răspunsului imun, fie că acestea sunt molecule solubile de tipul anticorpilor, fie că sunt molecule atașate membranelor celulare cu funcție de receptori limfocitari T sau B pentru Ag, această proprietate este desemnată cu termenul de specificitate.

Este cunoscut însă faptul că nu toate antigenele existente în natură se caracterizează prin cele două proprietăți generale - imunogenitatea și specificitatea. În funcție de faptul că diversele antigene, posedă ambele proprietăți generale sau numai una singură, acestea pot fi împărțite în două clase:

a) - imunogene sau Ag complete ce prezintă dublă capacitate, aceea de a declanșa un răspuns imun și de a reacționa specific cu produsele rezultate (Ac sau receptorul de membrană);

b) - haptene sau Ag incomplete - sunt Ag cu greutate moleculară mică și foarte mică și care sunt capabile să reacționeze cu imunoglobulinele specifice, dar nu pot iniția un răspuns imun umoral tradus prin producție de Ac, decât dacă sunt cuplate cu o macromoleculă purtătoare (carrier). Un exemplu de haptentă îl constituie dinitrofenolul (DNP) care reacționează specific cu Ac anti-DNP, dar nu poate induce formarea lor, decât dacă DNP este cuplat cu un purtător imunogen, cum ar fi serumalbumina. Incapacitatea haptenelor de a elicită ele singure răspunsuri imune se explică prin faptul că în cazul mării majorității a Ag , (cazul haptenelor) , producția de Ac necesită o cooperare celulară ce se poate realiza numai dacă Ag prezintă un anumit grad de complexitate.

Este bine cunoscut în biologie că una dintre cele mai importante caractere ale unei substanțe antigenice este aceea de a fi străină organismului în care pătrunde. Această "origine diferită" a substanței este o condiție necesară dar nu suficientă. Există un număr impresionant de exemple în care substanțe "străine" ca origine, dar înrudite ca structură chimică cu substanțele proprii

organismului, au calități antigenice mult diminuate. Insulina - chiar dacă provine de la unele animale mult îndepărtate taxonomic (porc, cal etc.) are o structură chimică foarte apropiată de cea a insulinei umane. Deci condiția esențială ca o substanță să aibe calități antigenice este aceea de a fi diferită din punct de vedere al structurii chimice față de substanțele similare ale organismului receptor.

Este suficient ca o substanță să sufere modificări chimice structurale minime ca să devină antigen, chiar față de organismul care a sintetizat-o.

Un alt caracter deosebit de important ce conferă calitate antigenică unei substanțe este gradul de complexitate structurală și talia moleculară. Din acest punct de vedere proteinele, substanțe cu talie mare și complexitate structurală deosebită, reprezintă cel mai elocvent exemplu. Totuși este recunoscut faptul că anumite substanțe chimice simple, cu greutate moleculară mică, introduse pe cale parenterală sau chiar aplicate direct pe tegument, prezintă un caracter antigenic ridicat. Aceste substanțe au o capacitate crescută de a se combina cu grupări reactive ale proteinelor tisulare din organismul în care sunt introduse și astfel devin substanțe antigenice.

În sfârșit o altă condiție de antigenitate o reprezintă durata de remanență a substanței respective în organismul în care a fost inoculată. Antigenitatea unei substanțe este afectată prin denaturare sau dacă este rapid eliminată din organism.

Studiile în care s-au utilizat antigene sintetice formate dintr-o proteină și o grupare chimică activă au arătat ca nu se poate obține un ser imun decât prin administrarea antigenului complet; inocularea singură a grupării chimice active, fără proteină suport, nu conduce la formarea de anticorpi. Dacă însă serul imun este pus în contact cu gruparea chimică activă, atunci adăugarea ulterioară a antigenului complet nu mai duce la formarea precipitatului antigen-anticorp. Procesul este cunoscut sub numele de "reacție de inhibiție" și are la bază capacitatea fragmentului activ de a se cupla specific cu anticorpul, blocându-se potențialul de reacție cu antigenul complet.

Asemenea fragmente, chimic active și specifice imunologic, care nu pot induce singure formarea de anticorpi, dar care cuplat cu proteina determină specificitatea imunologică a acestora, au fost denumite *haptene*, *antigene parțiale sau antigene incomplete*.

Numeroase substanțe chimice simple, între care și unele medicamente, se comportă ca haptene, rolul lor în producerea unor afecțiuni alergice fiind bine stabilit.

O clasificare a haptenelor împarte aceste substanțe în două categorii:

1. Haptene precipitante - sunt haptene complete (se combină cu anticorpul omolog precipitant, dar "in vivo" nu stimulează producerea de anticorpi).

2. Haptene inhibitorii, neprecipitante - sunt haptene simple ce nu pot stimula producerea de anticorpi, dar pot reacționa cu anticorpii omologi, pe

care îi blochează fără a forma precipitate. Anticorpul blocat de haptenele inhibitorii nu mai pot reacționa cu antigenul complet ce l-a generat și nici cu haptena precipitantă a acestuia.

Din punct de vedere al structurii lor chimice antigenele au fost clasificate în două mari tipuri:

Antigene complete:

- a. proteine
- b. nucleoproteine
- c. lipopolizaharide
- d. polizaharide

Antigene incomplete:

1. Haptene complete

- a. polipeptide
- b. polizaharide
- c. lipide
- d. acizi nucleici

2. Haptene simple

- a. dizaharide
- b. compuși organici simpli

ANTICORPII

DEFINIȚIE, ORIGINE

Anticorpul (Ac) sau imunoglobulina (Ig) sunt glicoproteine ce sunt capabile să se combine specific cu Ag a cărei recunoaștere de către sistemul imun a condus la sinteza acestora, rezultatul reacției specifice Ac-Ag fiind declanșarea funcțiilor efectorii imune (activarea complementului, citotoxicitatea etc.) ce au drept scop final îndepărtarea Ag declanșant .

Ac sunt sintetizați și secretați de către limfocitele B după ce acestea au fost stimulate antigenic și s-au transformat în plasmocite, conversia limfocit B-plasmocit necesitând de altfel și participarea unui întreg set de factori nespecifici derivați din cooperarea celulară . Deși sinteza unui anumit tip de Ac presupune, în marea majoritate a cazurilor, un contact prealabilă cu Ag declanșant, acesta însă nu este demonstrabil în totalitatea cazurilor. Un exemplu elocvent, în acest sens, îl constituie anticorpul natural care pot fi detectați chiar din primele zile de viață, în afara oricărei stimulări antigenice aparente. În această categorie pot fi incluși Ac grupelor sanguine ABO.

STRUCTURA ANTICORPILOR

Imunoglobulinele sau anticorpul sunt glicoproteine ce sunt sintetizate de către plasmocite, acestea provenind din limfocitele B transformate blastice.

Imunoglobulinele nou sintetizate au aceeași specificitate antigenică ca cea a Ig exprimate la suprafața limfocitelor B (IgM sau mai rar IgD). Molecula de bază a Ig este constituită din patru lanțuri - două lanțuri grele (H - *heavy*) cu o greutate moleculară cuprinsă între 50 și 70 kDa și două lanțuri ușoare (L - *light*) de 22 kDa, ele fiind solidarizate prin punți disulfurice. Studiile de clivare proteolitică cu papaină au arătat ca imunoglobulinele sunt constituite din trei fragmente diferite structural, ele având particularitățile funcționale distincte:

- două fragmente identice Fab (ab - *antigen binding*) care sunt constituite din extremitatea NH₂ terminală a lanțurilor grele (H) și câte un lanț ușor (L), ele fiind solidarizate prin punți disulfurice: funcția fragmentelor Fab este aceea de a recunoaște și a angaja legături cu Ag, aceasta fiind realizată prin intermediul situsului combinativ antigenic situat la extremitatea N-terminală a ambelor lanțuri (H și L);
- un fragment Fc (c = cristalizabil) care este constituit în exclusivitate din jumătatea COOH terminală a lanțurilor grele; acest fragment este purtătorul specificităților antigenice caracteristice fiecărei clase și subclase imunoglobulinice, cât și a celei mai mari părți a situsurilor funcționale ca situsul de activare a complementului, situsul implicat în transportul transplacentar al Ig și altele.

Studiile de microscopie electronică și de difracție în raze X au aratat ca molecula de baza a Ig are forma literei Y, fragmentul Fc constituind axul central iar fragmentele Fab ramurile terminale ce prezintă la extremitățile NH₂-terminală câte un situs de recunoaștere și combinare cu Ag.

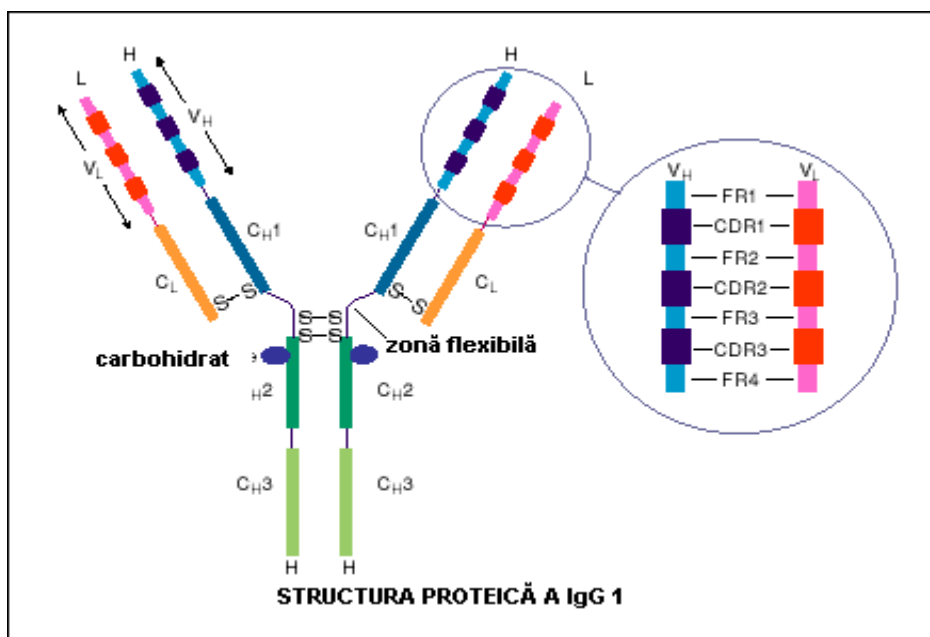


Fig. 12. Structura moleculei de imunoglobulina (Jatinderpal Kalsi et al, 2006)

ANTICORPOGENEZA

Varietatea anticorpilor, pe care un organism este capabil să-i sintetizeze, este probabil de ordinul sutelor de mii, sau chiar a milioane. Cu toate acestea diversitate care corespunde varietății determinantelor antigenice față de care se declanșează răspunsul imun, moleculele anticorpilor nu diferă structural foarte mult între ele, fiind întotdeauna compuse din două molecule identice de lanțuri, denumite ușoare și grele.

Lanțurile ușoare (L - light) și grele (H - heavy) sunt asamblate în cadrul moleculei de imunoglobulină prin legături disulfidice (-S-S-) și necovalente. Toate imunoglobulinele au această structură tetrapeptidică și întotdeauna lanțurile perechi H și respectiv L sunt identice.

Plasmocitul este celula specializată pentru sinteza și secreția de anticorpi circulanți. Aceste celule sunt răspândite în tot țesutul limfoid: ganglioni limfatici, splină, plăcile Payer, măduva osoasă și alte organe limfoide, precum și la baza vilozităților mucoasei intestinale, în jurul capilarelor sanguine, în epiploon și țesutul conjunctiv. Plasmocitul prezintă toate caracterele morfologice ale unei celule specializată pentru sinteză și secreție de proteine. Peste 90 % din proteinele sintetizate de plasmocit sunt anticorpi. Organitul celular al acestei sinteze este reticulul endoplasmatic, extrem de bine reprezentat în plasmocit, fiind un sistem labirintic de canale fine, ocupând o bună parte din celulă și obligând nucleul să ia o poziție excentrică. Acest reticul endoplasmatic rugos prezintă de-a lungul pereților niște granule dense, ribozomii, formați din ARN care dirijează direct activitatea de sinteză enzimatică. Cu ajutorul ultracentrifugării s-a putut stabili că poliribozomii care sintetizează lanțurile H și L sunt diferiți.

Plasmocitul își are originea în limfocitul B, care în contact cu antigenul ce îi corespunde, se activează, suferind așa-numita transformare blastică și se divide de mai multe ori, realizând o clonă de plasmoblaști care se maturizează în plasmocite identice. Etapele blastice se caracterizează printr-o accentuată sinteză de ADN și ARN care se acumulează în citoplasma celulelor angajate pe linia unor sinteze active de proteine. Evaluând sintezele de ADN s-a constatat că diviziunea plasmoblaștilor are loc la interval de aproximativ 10 ore, ceea ce înseamnă o rată de multiplicare extrem de vie. Ajunsă în faza de plasmocit, celula nu se mai divide, întreaga energie disponibilă fiind consumată pentru sinteza de imunoglobuline, care se acumulează în cantități mari în celulă, necunoscându-se modul de ieșire a anticorpilor din celulă.

Secreția imunoglobulinelor plasmocitare, se pare că are loc prin intermediul aparatului Golgi, unde moleculele de imunoglobuline ajung prin mici vezicule care burjonează la suprafața sacilor ergastoplasmici. Din acești saci, prin tasare și fragmentare, se formează mici sferule, înconjurate de o fină

membrană: *granule de secreție*.

Granulele de secreție, eliberate în citoplasmă, ajung la nivelul membranei periferice, unde membrana lor fuzionează cu cea celulară și are loc o deschidere care permite vărsarea conținutului imunoglobulinic al granulelor în mediul extracelular.

Imunoglobulinele (Ig) sunt globuline serice care migrează electroforetic cu fracțiunile α , β sau, mai des γ . La om se cunosc cinci clase de imunoglobuline: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Cele cinci clase de Ig se deosebesc în primul rând printr-o secvență diferită a lanțului H, simbolizată cu literele grecești echivalente celor care desemnează clasa: lanț γ pentru IgG, lanț μ pentru IgM, lanț α pentru IgA, lanț δ pentru IgD și lanț ϵ pentru IgE.

Există două tipuri diferite de lanțuri L, tipul λ și tipul κ ; într-o moleculă de Ig nu există niciodată ambele tipuri de lanțuri.

Structura lanțurilor H definește clasa de imunoglobuline: G, A, M, D, E iar deosebirile de secvență și de dimensiuni între lanțurile H definesc subclasele de imunoglobuline: de exemplu au fost identificate patru clase de IgG, notate IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ cu lanțurile grele γ ₁, γ ₂, γ ₃, γ ₄.

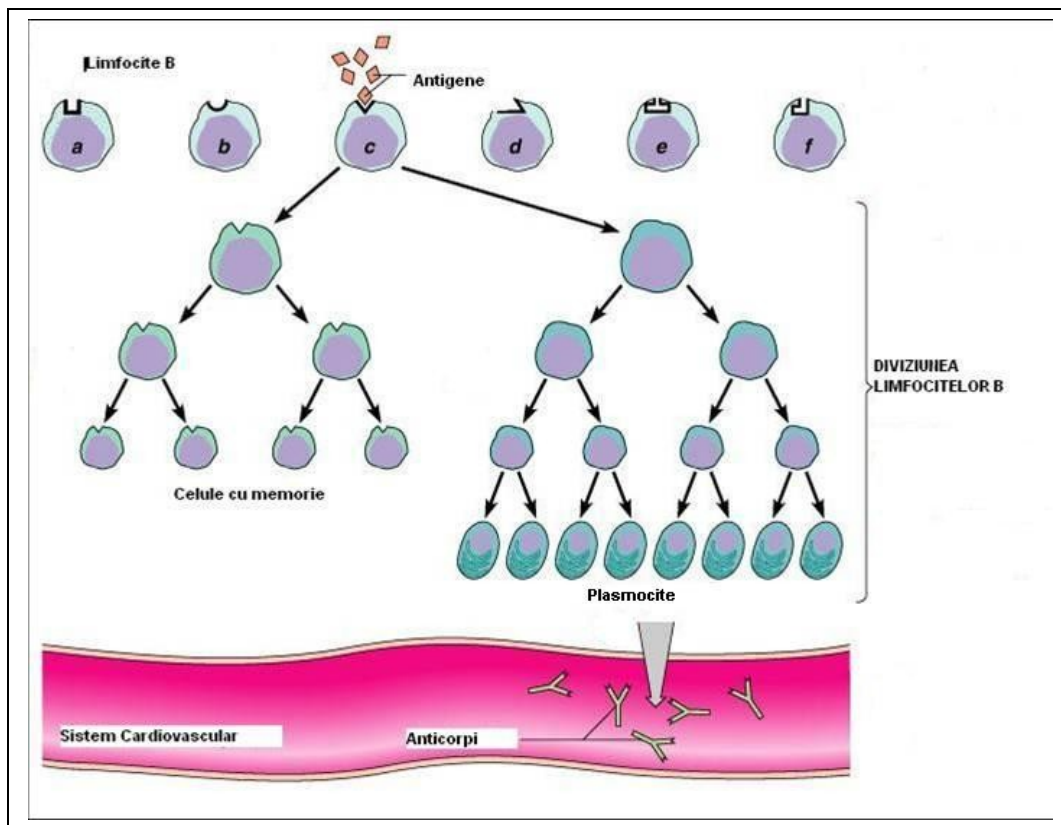


Fig. 13. Mecanismul de sinteză al anticorpilor (Morell, 2004)

1. Imunoglobulina G (IgG) - reprezintă 70 - 80% din Ig serice la om. Are o greutate moleculară de 140000 - 150000 daltoni. Lanțurile L și H sunt unite printr-o singură legătură disulfidică, dar numărul de legături în cele două lanțuri H variază în funcție de subclasa respectivă. Anticorpilor de tip IgG apar mai ales în timpul răspunsului imun secundar. Ei pot exercita o acțiune de inhibare asupra sintezei anticorpilor de tip IgM dezvoltați în cursul răspunsului primar, printr-un mecanism de competiție pentru antigen.

IgG în general și IgG₁ în special reprezintă Ac cei mai eficace în apărarea antibacteriană, ei intervenind în aglutinarea și liza germenilor, au funcție de opsonine, neutralizează exotoxinele bacteriene și altele. Anumite subclase de IgG au funcție imunomodulatorie, ele având efecte inhibitorii asupra răspunsurilor imune umorale în general și mai ales asupra sintezei de IgE, aspect ce este utilizat în practică desensibilizărilor. O funcție esențială a IgG este aceea de eliminare a antigenelor: IgG și mai ales autoanticorpilor de tip IgG participă activ la menținerea fenomenului de toleranță și la eliminarea autoantigenelor alterate la a căror distrucție de către celulele fagocitare și prin declanșarea complementului, IgG au o contribuție esențială.

2. Imunoglobulina A (IgA) - se găsește în serul uman sub două forme: monomeră și dimeră. Sunt bine caracterizate până în prezent două subclase de IgA: IgA₁, reprezentând 93% din întreaga cantitate de IgA serică și IgA₂ în care lanțurile ușoare sunt dimerizate prin legături disulfidice și unite de lanțurile grele prin punți de hidrogen.

Spre deosebire de restul Ig care sunt prezente obișnuit numai în ser, IgA este prezentă și în diversele secreții, de aceea se disting două forme de IgA:

IgA serice - prezintă o structură clasică ca a oricărei Ig, și numai o minoritate (sub 10%) există sub formă polimerică constituită din asamblarea a două, trei sau chiar patru molecule de bază, reunite între ele printr-o piesă J analogă celei prezente la IgM. Aceste IgA monomerice au o greutate moleculară de 174.000 daltoni. Producția zilnică de IgA este în jur de 25 mg/kilocorp, iar durata sa de viață este în jur de 10-12 zile. IgA nu traversează placenta și, spre deosebire de alte clase Ig, nu activează complementul pe calea directă. Marea majoritate a IgA serice (90%) sunt de tip IgA₁.

IgA secretorii (IgAs) - cea mai mare parte a IgAs sunt de tip IgA₂ și ele sunt prezente din abundență în secrețiile digestive, saliva, secrețiile lacrimale, mucusul bronșic cât și în colostru și laptele matern. IgAs se prezintă de regulă sub formă de dimeri reuniți printr-o piesă de joncțiune (J) și o piesă de transfer (component secretor) de 60.000 daltoni ce se atașează lanțurilor grele α. Rolul piesei de transfer este acela de a conferi moleculei de IgAs rezistență față de acțiunea enzimelor proteolitice existente în majoritatea secrețiilor, mai ales cele digestive.

Mai mult de jumătate din IgAs sunt produse de către plasmocitele care populează formațiunile limfoide asociate mucoaselor tot ele sintetizând și piesa

de joncțiune ce intră în constituția IgA.

IgAs din colostru și laptele matern sunt sintetizate de către plasmocitele care au migrat de la nivelul tractului digestiv matern către glanda mamară, proces ce se intensifică către finele sarcinii și în cursul alăptatului. O mică fracțiune din aceste IgAs provin din IgA serice polimerice care atașează piesa de transfer în contact cu celulele epiteliale din glanda mamară ce le facilitează excreția.

Acești Ac sunt vehiculați la nivelul tractului digestiv al copilului sub formă de microvezicule în citoplasma neutrofilelor și monocitelor din secreția lactată. IgAs astfel transportate sunt eliberate în lumenul intestinal al copilului ca urmare a stimulării acestor celule secundar contactului lor cu germenii din flora bacteriană intestinală.

IgA joacă un rol important în apărarea antibacteriană de la nivelul mucoaselor, limitează pătrunderea alergenilor exogene (ex: pneumoalergene) și au anumite implicații asupra menținerii toleranței.

3. Imunoglobulina M (IgM) - este imunoglobulina cea mai răspândită. Se caracterizează printr-o greutate moleculară mare și un conținut ridicat de glucide. Anticorpul de tip IgM apar predominant în cursul răspunsului primar, rata sintezei lor fiind controlată prin nivelul IgG.

IgM nu traversează placentă; în schimb, activează intens cascada complementului. IgM nu posedă activitate reaginică, însă se fixează intens prin fragmentul Fc la membrana diverselor celule ale imunității (macrofage, limfocite, granulocite).

IgM cuprind două subclase IgM₁ și IgM₂. Obșnuit, în clasa IgM se includ hemaglutininele grupelor sanguine ABO, majoritatea anticorpilor antibacterieni (aglutininele) și anticorpul antiviral. IgM sunt caracteristice răspunsului imun primar, locul lor fiind preluat în cursul răspunsurilor secundare de către IgG.

4. Imunoglobulina D (IgD) - prezintă o activitate de anticorp, o creștere semnificativă de IgD s-a înregistrat în serul gravidelor, dar numai în timpul travaliului, valoarea sa ante- și postpartum fiind normală.

5. Imunoglobulina E (IgE) - corespunde anticorpilor denumiți "reagine" (anticorpi reaginici) și, mai recent, anticorpi homocitotropi, adică anticorpi care au proprietatea de a se atașa ferm de unele celule (în special mastocite) provenite de la aceeași specie.

Pacienții cu boala fânului, astm bronșic, eczemă atopică au concentrații de IgE semnificativ crescute dar au fost observate niveluri foarte ridicate de IgE și în unele boli parazitare provocate de *Ascaris*, *Toxocara*, *Echinococcus* etc.

IgE se află în concentrații extrem de reduse de aproximativ 500 ng/ml. Concentrația sa plasmatică crește în caz de parazitoze, infecții fungice, virale, etc.

Producția de IgE este unul dintre procesele cele mai strict controlate, probabil datorită rolului important al acestor Ac în retrocontrolul răspunsului imun ceea ce face ca titrurile mari de IgE să se asocieze numai unor perturbări

generate de malfuncția sistemului imun (12).

SISTEMUL LIMFATIC

1. ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI LIMFATIC

Din punct de vedere didactic în cadrul sistemului limfatic pot fi distinse trei compartimente majore:

- compartimentul celulelor sușă - care inițial este reprezentat de ficatul fetal, iar ulterior de maduva hematogenă, unde se găsesc celule sușă limfocitare cât și ale celorlalte linii hematopoietice (eritrocitară, granulocitară, trombocitară, monomacrofagică etc.);

- compartimentul organelor limfatice centrale - reprezentate de timus, bursa Fabricius sau echivalentele bursale;

- compartimentul organelor limfatice periferice - reprezentat atât de organe capsulate ca splina și ganglionii limfatici cât și țesut limfoid difuz asociat tubului digestiv (GALT = *Gut - Associated Lymphoid Tissue*), căilor respiratorii (BALT = *Branchial Associated Lymphoid Tissue*) sau țesutului cutanat (SALT = *Skin-Associated Lymphoid Tissue*).

2. COMPARTIMENTUL CELULELOR SUȘĂ

Celulele sușă ale liniei limfoide derivă din celulele stem pluripotențate (CSP) care sub influența diversilor stimuli hormonal generează diversele linii celulare sanguine.

Primele celule sușă se formează în sacul vitelin de unde, inițial, migrează către ficat: la om această migrare are loc începând cu cea de a 8-a săptămână de sarcină. La rândul lor, între săptămânile 10-11 și săptămâna 20 de viață embrionară, aceste celule migrează din ficatul fetal către măduva hematogenă, unde proliferază și dau naștere printre altele, la limfocitele pre-T și pre-B.

3. COMPARTIMENTUL ORGANELOR LIMFATICE CENTRALE

Timusul și funcțiile sale

Situat în mediastinul anterior, acest organ este format din doi lobi, fiecare dintre ei fiind divizat în mai mulți lobuli ce sunt constituiți dintr-o zonă corticală periferică și o zonă medulară centrală. Timusul are o structură limfoepitelială. Din punct de vedere embriologic, componenta epitelială ia naștere în endodermul celei de a treia pungi branhiiale sub forma a doi muguri epiteliali care, în jurul celei de a 8-a săptămâni de gestație, își pierd legătura cu

epiteliul de urgență și migrează în torace apărând la început ca o aglomerare de celule epiteliale, care ulterior se organizează în grupuri separate. Aceste celule prezintă prelungiri care, în ansamblu, crează un aspect de rețea reticulară (de aici și numele de celule reticulare), în ochiurile căreia migrează limfocitele pre-T (celule precursori) și care vor da naștere prin multiplicare și diferențiere limfocitelor T (helper, supresoare, contrasupresoare și citotoxice). Celulele epiteliale sunt cel mai bine reprezentate la nivelul medularei timusului, ele exprimă pe suprafața lor moleculele MHC de tip II și prezintă în citoplasma lor granulații ce conțin din abundență hormoni timici. Alături de aceste celule, timusul conține numeroase macrofage, care ca și precedentele, exprimă la suprafața membranelor lor moleculele MHCII. Limfocitele care în mod progresiv colonizează timusul sunt inițial distribuite în ariile corticale, aici ele fiind limfocite imature care, pe măsură ce migrează către zonele medulare, proliferază și suferă în paralel un proces de maturare.

Timusul joacă un rol bine definit în procesul de maturare și diferențiere a limfocitelor T, cel puțin în perioada inițială a dezvoltării ontogenetice (perioada fetală, neonatală și primii ani de viață). Rolul timusului este susținut de observații și experiențe, care actualmente sunt clasice:

a) - deprimarea răspunsului imun celular și a răspunsului umoral la Ag timodependente determinate de anumite anomalii congenitale sau ereditare ale dezvoltării timice (șoarecii nuzi, sindrom Di George); aceleași tipuri de răspunsuri imunologice sunt sever alterate ca urmare a timectomiei neonatale experimentale;

b) timectomia realizată mai târziu poate de asemenea să altereze răspunsul imun dar cu o intensitate mult mai mică; practicată la vârsta de adult, ea afectează mai ales mecanismele de control ale răspunsului imun, cea mai interesată fiind funcția de supresie, ceea ce poate conduce la elicitarea unor răspunsuri imunitare dirijate față de antigenele proprii (autoimunitate).

În esență, participarea timusului la menținerea hemostazei imune, poate fi rezumată la două aspecte funcționale fundamentale:

a) realizează maturarea precursorilor limfocitari T;

b) este implicat în distribuția limfocitelor T către anumite arii ale organelor limfoide periferice, grație receptorilor de tip "homing", pe care aceste celule îi achiziționează pe tot parcursul pasajului lor intratimic, celulele T ocupând sectoare ale sistemului imun diferite de cele ale limfocitelor B.

Bursa fabricius și echivalentele bursale

Bursa Fabricius este un organ limfo-epitelial care la păsări este situat în partea terminală a cloacei. El este populat de limfocite pre-B care se diferențiază în limfocite B (bursodependente) mature care, în final, ca urmare a stimulării antigenice sunt capabile să se transforme în celule producătoare de Ac (plasmocite). Rolul bursei Fabricius este pus în evidență prin experiențele

de bunsectomie neonatală care, dacă nu afectează răspunsul imun celular, induce în schimb o supresie aproape totală a capacității de răspuns prin Ac.

La om diferențierea limfocitelor B se pare că nu necesită nici o etapă intermediară, maturația lor realizându-se direct chiar la nivelul ficatului fetal, iar mai târziu la nivelul măduvei hematogene, această ipoteză fiind acreditată de existența unor deficite ale imunității umorale (agammaglobulinemia sex-linkată) de origine pur medulară.

La nivelul organelor limfoide centrale, limfocitele pre-B se divid extrem de rapid (la fiecare 4-5 ore) și suferă modificări importante la nivelul genomului (recombinări și mutații somatice, deleții) care conduc la realizarea extremei diversități repertoriale a anticorpilor. După această fază de expansiune, limfocitele pre-B se diferențiază în limfocitele B care exprimă pe membranele lor Ig, mai întâi de tip IgM (săptămâna a 9-a de viață embrionară) și ulterior (săptămânile 11-12) de tip IgG și IgA .

4. COMPARTIMENTUL ORGANELOR LIMFATICE PERIFERICE

Splina

Splina este delimitată la exterior de către o capsulă care conține numeroase fibre musculare netede și care trimite către interiorul organului multiple septuri sau trabecule. În cadrul perenchimului splenic se disting două sectoare distincte atât ca structură cât și ca funcție: pulpă roșie la nivelul căreia se realizează distrucția eritrocitelor senescente și pulpa albă care conține țesut limfoid, acesta fiind dispus în jurul unei arteriole centrale, de aceea poartă numele de stratul limfoid periarteriolar (PALS - *Periarteriolar Lymphoid Sheath*). În cadrul PALS, zona imediat limitrofă arteriolei centrale este populată de către limfocite T, iar teritoriul de la periferia PALS conține aproape în exclusivitate limfocite B. Acestea sunt grupate, formând foliculi, fie primari constituiți din celule B nestimulate, fie secundari formați din limfocite B activate antigenic constituind ceea ce se mai numește centru germinal. Printre limfocitele B se găsesc din abundență, fie macrofage, fie celule dendritice foliculare, ele fiind esențiale pentru cooperarea celulară absolut necesară mării majorități a răspunsurilor imune umorale. Limfocitele din ambele zone pot părăsi PALS prin capilarele de la nivelul zonei marginale care reprezintă "mantaua" PALS, aici existând un amestec al ambelor categorii de limfocite. Unele din limfocitele B stimulate antigenic și transformate în limfoblaști pot trece dincolo de zona marginală și să pătrundă în pulpa roșie care, în afară de eritrocite care sunt celulele majoritare mai conține macrofage, trombocite sau limfocite și plasmocite.

Ganglionii limfatici

Ganglionii limfatici făcând parte dintr-o rețea, se dispun sub forma unor multiple filtre dispuse în serie, prin care sunt drenate lichidele tisulare și limfa în

drumul lor de la periferie către canalul toracic.

Din punct de vedere structural ganglionii limfatici sunt mici organe limfoide delimitate de către o capsulă, care, ca și în cazul splinei, trimite numeroase septuri către interiorul perenchimului. În cadrul acestuia pot fi delimitate trei zone distincte: cortexul constituit din limfocite B, zona paracorticală populată aproape în exclusivitate de limfocite T și medulară care conține limfocite B, T și plasmocite. Cortexul, care este o zonă limfocitară B, este organizat în foliculi primari și foliculi secundari sau centri germinali, aceștia având o structură foarte asemănătoare omonimilor lor splenici din PALS (*Peri-Arteriole Lymphatic Sheaths*). Limfocitele B din centrii germinali exprimă Ig de suprafață, mai ales din clasa IgM și sunt în contact cu APC (*antigen presenting cells*). Mai ales de tipul celulelor dendritice, cât și cu limfocite T CD4⁺ (helper), toate trei participând la cooperarea celulară necesară răspunsului imun umoral.

Zona paracorticală cuprinde nu numai limfocite T dar și numeroase APC ce exprimă din abundență pe suprafețele lor moleculele MHCII (complexul major de histocompatibilitate), iar zona medulară conține un amestec de limfocite T și B și din abundență celule fagocitare, acestea fiind dispuse de-a lungul sinusoidelor de la acest nivel (12).

SISTEMELE LIMFOIDE ASOCIATE MUCOASELOR ȘI PIELII (IMUNITATEA LOCALĂ)

Actualmente se face o distincție clară între *imunitatea sistemică* la care participă esențialmente splina și ganglionii limfatici și ai căror factori efectori (anticorpi și limfocite) sunt vehiculați pe cale sanguină și *imunitate locală* sau asociată mucoaselor și pielii care este asigurată de celule, ce fac parte integrantă din structura acestor țesuturi, factorii solubili elaborați de către acestea fiind produși și acționând în cea mai mare parte local. Importanța acestui sistem imun rezidă nu numai din faptul că el reprezintă un mijloc eficient de apărare la nivelul principalelor porți de intrare ale organismului ci și din punct de vedere cantitativ, aportul său la menținerea homeostaziei imune nu este deloc neglijabil, întrucât el controlează contactul cu o multitudine de Ag la nivelul a 1,70 m² de suprafața tegumentară și mai mult de 100 m² de mucoasă respiratorie (pentru a lua numai aceste două exemple).

Ca și în cazul imunității sistemice, funcția acestui sistem imunitar depinde de participarea acelorași două categorii de factori efectori : anticorpii și limfocitele .

Celule implicate în răspunsul imun

Limfocitele

Indiferent de particularitățile funcționale, toate limfocitele provin din organele limfoide primare (timus și măduva hematogenă), producția zilnică fiind

de 109 celule/24h. O parte din aceste celule trecând în circulația periferică, migrează către organele limfoide secundare (splina, ganglioni limfatici, amigdale și țesuturile limfoide necapsulate), iar restul rămân pentru o perioadă în circulația generală ca limfocite circulante unde ele totalizează aproximativ 25% din elementele figurante albe. Între limfocitele circulante și cele aflate în organele limfoide secundare nu există o separare completă ci numai de moment, întrucât între cele două sectoare există o recirculare celulară permanentă controlată de mecanisme specifice operante atât în condiții fiziologice cât și în situații patologice declanșate de o stimulare antigenică. O parte din aceste limfocite au o durată de viață lungă apreciată la cațiva ani, ele recirculând în permanență între cele două sectoare ca celule cu memorie.

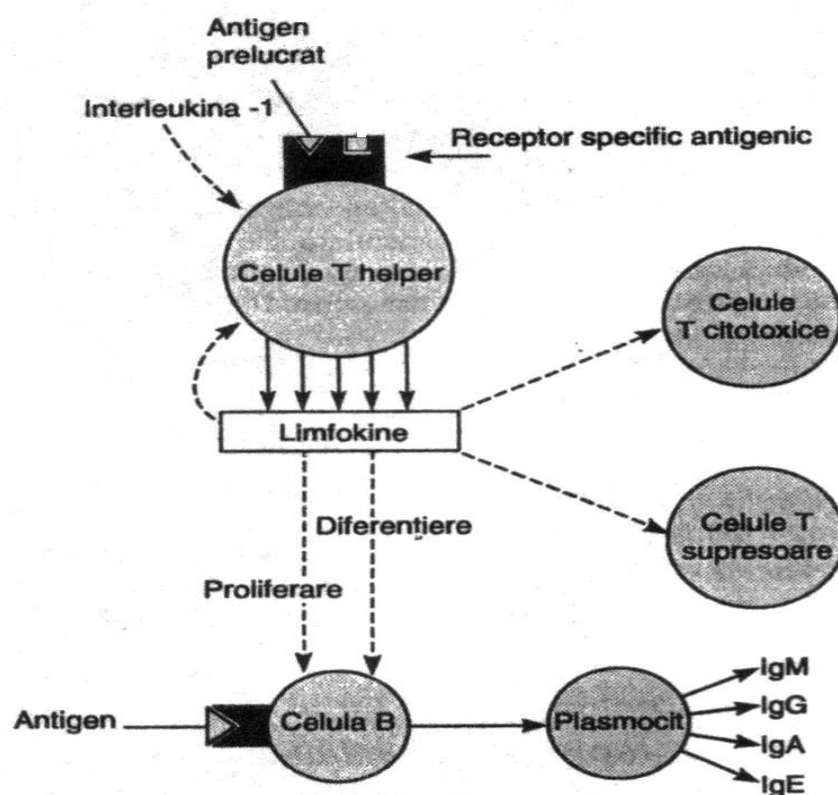


Fig. 14. Reglarea sistemului imun, cu evidențierea rolului central al limfocitelor T Helper

Deși examinate microscopo-optic celulele limfoide sunt foarte asemănătoare între ele, limfocitele reprezintă totuși o populație celulară cu un

pronunțat caracter heterogen, ceea ce a permis desigur împărțirea acestora în clase și subclase celulare.

Limfocitele T iau naștere în timus și reprezintă aproximativ 70-80% din limfocitele sângelui periferic, respectiv 90% din cele aflate în ductul toracic. La nivelul ganglionilor limfatici se distribuie în ariile paracorticale și reprezintă cca 30-40% din totalul limfocitelor, iar la nivelul splinei limfocitele T sunt predominante în zonele periarteriolare ale pulpei albe (*PALS - Peri-Arteriolar Lymphatic Sheats*), ele reprezentând în jur de 20-30% din limfocitele aflate în acest organ.

Limfocitele B iau naștere în măduva hematogenă și formează aproximativ 10-15% din totalul limfocitelor circulante, iar în ganglionii limfatici ele sunt regăsite cu predilecție în centrul germinativ.

Unele limfocite T îndeplinesc funcții unice, cum ar fi limfocitele implicate în imunoreglare ca limfocitele T helper (TH), supresoare (TS) și contrasupresoare (TCS) sau cele implicate în funcțiile efectoare propriu-zise ca limfocitele T citotoxice (TC), celulele LAK (*lymphokine activated killer cells*), celulele populațiilor limfocitare mixte etc. Tot în această categorie pot fi incluse și celulele implicate în supravegherea imunologică (anticanceroasă) și apărarea față de infecția virală ca celulele naturale ucigașe (NK- *natural killers cells*). Altele, însă pot îndeplini funcții aparent disparate ca limfocitele B care, nu numai că sintetizează și secretă o gamă largă de Ig (plasmocitele), dar pot funcționa și ca celule prezentatoare de Ag (APC - *antigen presenting cells*) (12).

REAȚII DE HIPERSENSIBILITATE

Prin termenul de “proces imunologic” în practică se înțelege instalarea unor stări refractare, în care organismul manifestă o creștere a rezistenței față de anumiți agenți lezionali externi indusă în urma contactului prealabil cu agentul patogen corespunzător.

Există însă o altă situație în care în urma contactului cu un astfel de agent organismul devine mai sensibil la factorul respectiv. În asemenea caz se vorbește despre o stare de hipersensibilitate.

Reacțiile de hipersensibilitate pot fi mediate fie umoral (imunoglobuline E, G, M, sau complexe imune), fie celular (limfocite T).

Fenomenele de hipersensibilitate cuprind toate caracteristicile esențiale ale oricărui proces imunologic:

- pentru a apărea și a se dezvolta este indispensabilă stimularea prealabilă a organismului cu un anumit antigen;
- între momentul stimulării și cel al manifestării sensibilității este necesară existența unei perioade de latență;
- declanșarea fenomenelor de hipersensibilitate se poate face

numai cu antigenul complet sau cu haptena antigenului care a realizat stimularea inițială;

- organismul sensibilizat sintetizează anticorpi sau produse similare care sunt strict specifice pentru antigenul sensibilizat.

Gell și Coombs au clasificat reacțiile de hipersensibilitate în patru tipuri:

- tipul I – hipersensibilitatea imediată sau anafilactică; implică anticorpi de tipul IgE apăruți drept răspuns la un antigen specific;
- tipul II – citotoxică, dependentă de anticorpi de tipul IgG sau IgM;
- tipul III – mediată de complexe imune compuse dintr-un antigen solubil și anticorpii specifici;
- tipul IV – tardivă sau mediată celular de către limfocitele T.

ALERGIA

Gell și Coombs au definit hipersensibilitatea de tip I (anafilactică, reagenică) ca o reacție imună mediată de reagine. În organism, însă, mecanismele declanșate de un alergen acționează combinat, prin mai multe modalități. Cu scop didactic și pentru simplificare, prin reacțiile de *hipersensibilitate tipul I* se înțeleg modificările produse de imunoglobulinele E (reagine). La persoanele predispuse genetic (atopici) se produce o secreție crescută a unei clase particulare de imunoglobuline: imunoglobulina E (IgE), IgE este prezentă în serul persoanelor sănătoase în cantitate foarte mică. Un individ se consideră *atopic* în cazul în care prezintă unul sau mai multe teste cutanate pozitive la alergenii comuni din mediu. Existența atopiei nu este egală cu prezența unei boli.

IgE se produce față de o varietate mare de antigeni numiți *alergenii*. Alergenii nu produc nici un fel de reacție la o persoană sănătoasă. Odată sintetizate, IgE, datorită capacității citofilice mari, se fixează la suprafața unor celule (mastocite, bazofile, dar și eozinofile, limfocite B). La un nou contact cu alergenul, se produce legarea sa, în rețea, la IgE fixate celular. Are loc astfel degranularea mastocitelor/bazofilelor, cu eliberarea de mediatori. Aceștia sunt fie preformați, conținuți în granule, fie sunt sintetizați de novo de membrana celulară. Ei acționează asupra organelor țintă și duc la reacții specifice, cu conturarea unor tablouri clinice patognomice, denumite boli alergice. Prin *boli alergice* se înțeleg manifestările mediate imun, ca urmare a contactului cu un antigen exogen (alergen) care duce la inflamația și disfuncția unui organ/sistem. Ca entități distincte sunt rinita alergică, astmul bronșic alergic, dermatita atopică, alergiile alimentare, alergiile medicamentoase, șocul anafilactic.

ETIOLOGIE

Alergenii.

Etiologia afecțiunilor alergice este reprezentată de alergenii.

sunt polipeptide sau proteine cu greutate moleculară mică (10-40 kD). Practic, sunt antigeni adevărați, dar pentru că produc manifestări alergice au fost numite alergeni. Teoretic, orice substanță exogenă poate fi alergenă. Până în prezent s-au descris sute de alergeni, mulți dintre ei fiind deja bine caracterizați chimic.

Nomenclatura internațională a alergenilor a fost introdusă în 1986 de Uniunea Internațională a Societăților de Imunologie (IUIS).

Una dintre clasificările cele mai utilizate ale alergenilor este în funcție de calea de pătrundere în organism (tabel).

Grupa de alergeni	Reprezentanți
Alergeni inhalanți	- Praful de casă (acarieni, scuame, peri de animale, insecte) - Polenuri - Mucegaiuri - Pene - Insecte
Alergeni orali	- Alimente (ou, lapte, pește, alune) - Aditivi alimentari - Medicamente
Alergeni injectabili	- Extracte alergenic - Venin de insecte - Medicamente
Alergeni de contact	- Substanțe chimice - Uleiuri de plante - Medicamente

Tabelul nr.1. Clasificarea alergenilor (după Dejica, 1997)

Factorii genetici.

S-a constatat o predispoziția genetică a sintezei de IgE, în urma studiilor epidemiologice efectuate în special la gemeni. Copii proveniți din familii cu cel puțin un părinte atopic au risc de dezvoltare a bolilor atopice de 47% și de 70%, dacă ambii părinți sunt atopici. Riscul apariției bolilor atopice este de numai 13% la copii proveniți din părinți neatopici.

Genele predispozante pentru atopie au fost identificate la nivelul cromozomilor 5 și 11. dar și alți cromozomi au fost asociați cu apariția atopiei.

Factorii de mediu

Studiile arată ca încărcarea alergică naturală este relativ mică: anual suntem expuși la sub 1 μg de polen/an/persoană. În anumite condiții se crează concentrații crescute (vara, cantitatea de polen este mult mai mare). Copii din locuințele insalubre (umede, neaerisite, încărcate de praf, etc.) au risc crescut

de apariția alergizării. Fumatul în mediul de viață al copilului favorizează alergizarea sa. Alimentația mamei în perioada sarcinii și a alăptării pare să influențeze dezvoltarea alergizării la copil: consumul de alune în cursul sarcinii crește riscul apariției alergiei alimentare la copil (22).

MECANISMELE IMUNOLOGICE DE INDUCERE A ALERGIEI

Structura mucoaselor joacă un rol protector fizic, dar și specific, având un rol important în eliminarea antigenului. Amintim că prin structură și funcții, căile respiratorii și intestinul subțire, reprezintă organe limfoide importante. Totalitatea elementelor imune prezente la nivelul bronhiilor și a intestinului subțire poartă numele generic de BLAT₁ și respectiv GLAT₂ cu rol major în apărare și în realizarea toleranței față de antigeni externi inofensivi.

În aceste condiții se permite penetrarea în circulație doar a unei cantități infime de alergen (10⁻⁴ - 10⁻⁷).

În mod normal, la primul contact cu antigenul are loc prezentarea acestuia fie cu ajutorul complexului major de histocompatibilitate tip I (MHC I), cu stimularea limfocitelor T supresor (Ts), fie cu ajutorul complexului major de histocompatibilitate tip II (MHC II) cu stimularea limfocitelor CD4⁺. Prin mecanisme încă necunoscute se produce anergia, deleția clonală sau supresia limfocitelor CD4⁺ și se activează doar limfocitele B cu secreție de IgA₂ sau IgM, cu rol protector, de eliminare a antigenilor. Se produce astfel toleranța față de alergene. La persoanele cu predispoziție genetică pentru bolile alergice, are loc însă stimularea limfocitelor Th₂ urmată de secreția de interleukine (IL 4, 5, 13, 3, 10) implicate în sinteza de IgE, în maturarea și activarea mastocitelor.

Concomitent limfocitele Th₁, cu secreție predominantă de interferon γ (implicat în diminuarea sintezei de Ig E) sunt inhibate. Odată declanșată sinteza de IgE specifice, acestea se fixează prin fragmentele Fc pe mastocite și bazofile și în cantități mai mici pe suprafața limfocitelor și eozinofilelor.

Mastocitele fixează 10⁵ -10⁶ molecule de IgE iar bazofilul 5,3 x 10³ - 2,7 x 10⁴, cifrele fiind mai mari la subiecții alergici.

Spre deosebire de situațiile obișnuite prin care anticorpul se fixează pe celule prin extremitățile lor Fab, în cazul IgE atașarea de mastocit și bazofil se realizează prin extremitatea Fc. Un nou contact cu același alergen face ca acesta să fie captat de IgE prin gruparea Fab (Fc este fixată pe mastocit) și consecutiv să aibe loc degranularea mastocitului cu descărcarea consecutivă a mediatorilor biochimici.

PATOGENEZA

Reacția imună imediată este de fapt o reacție inflamatorie mediată imunologic prin IgE care se declanșează rapid la un nou contact cu un antigen la care organismul este sensibilizat. Prin sensibilizare se înțelege că

organismul în urma contactului cu un antigen dezvoltă un răspuns imun umoral în special cu imunoglobuline de tip E. În această reacție imună intervin celulele proinflamatorii acoperite în principal de reaginele de tip IgE care eliberează mediatori atunci când sunt activate la un nou contact cu antigenul.

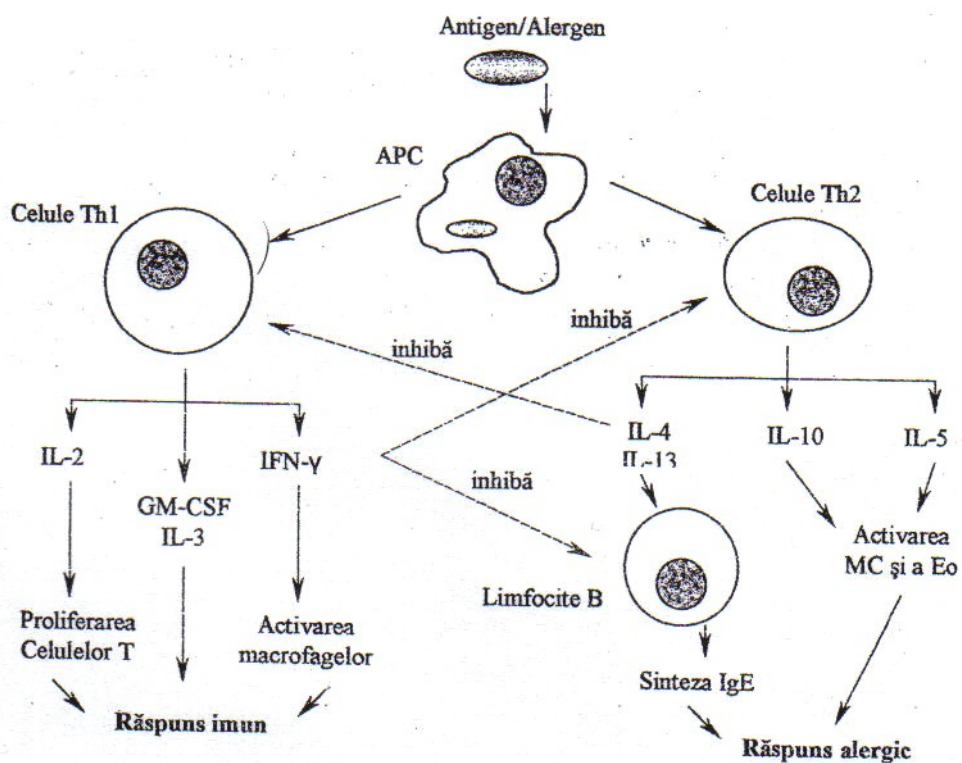


Fig.15. Mecanismul sintezei crescute de IgE din hipersensibilitatea de tip I (Dejica,1997)

Celulele prezentatoare de antigen (APC) stimulează celulele Th₂, iar acestea determină sinteza crescută de IgE și activarea mastocitelor și eozinofilelor. Concomitent sunt inhibate celulele Th₁, care în condiții normale inhibă sinteza IgE.

Anticorpii anafilactici sau reaginele sunt anticorpi din clasa imunoglobulinelor E formați ca răspuns la primostimulul antigenic. Răspunsul mediat de IgE este, de obicei, dirijat împotriva antigenelor care pătrund prin epitelii, adică inhalat sau ingerat. Concentrația serică a IgE se situează în mod normal între 100 - 250 ng/1, iar un titru care depășește 500 ng/1 este considerat patologic. Moleculele de IgE se vor fixa pe suprafața bazofilelor și mastocitelor prin intermediul a două tipuri de receptori exprimați de aceste celule pe membrană.

Există două categorii de receptori, pentru IgE: unii cu mare afinitate (Fcε RI), prezenți pe suprafața mastocitelor și bazofilelor și receptori cu mică afinitate (Fcε RII) identificați pe suprafața altor celule (limfocite B, macrofage,

monocite, eozinofile, etc). Legarea IgE de receptori se face prin fragmentul Fc al IgE.

Pentru realizarea activării bazofilelor și mastocitelor în reacția imună imediată esențial este mecanismul realizat prin IgE. Două molecule de IgE situate suficient de aproape pe suprafața celulei vor fixa antigenul bivalent cu formarea unei punți între cele două molecule de IgE (cross link). Acesta este semnalul pentru activarea celulei, activare care necesită însă și un mesager secund intracelular care este Ca^{2+} sau AMPc. Sunt inițiate o serie de reacții biochimice care în esență vor produce două efecte, și anume eliberarea mediatorilor preformați din granule și sinteza de mediatori de neoformație. De aceea se pot distinge două faze ale hipersensibilității de tip imediat, *faza de răspuns precoce* sau faza acută datorată aminelor vasoactive eliberate din granulele bazofilelor și mastocitelor și *faza tardivă a răspunsului* datorată recrutării de celule proinflamatorii ca monocite limfocite activate. Recrutarea celulelor proinflamatorii se face prin acțiunea chemotactică a multor mediatori eliberați sau neoformați (82).

Faza de răspuns precoce. Manifestările clinice ale reacției imune imediate în faza de răspuns precoce sau acută, sunt dominate de efectele produse de mediatorii preformați eliberați, histamina, heparina, triptaza, chimaza asupra sistemului vascular, respirator, și epidermei și mucoaselor.

Histamina este o amină biogenă care în principal prin stimularea receptorilor H1 de pe fibrele musculare netede produce bronhoconstricție, vasodilatație arteriolocapilară, crește permeabilitatea capilară, crește motilitatea intestinală și produce reacție urticariană la nivel cutanat.

Heparina o mucopolizaharidă, are activitate anticoagulantă

Triptaza o enzimă proteolitică ce acționează și asupra unor componente ale sistemului complementului ca C_{5a} și C3a.

În același timp datorită activării celulare prin IgE începe sinteza de mediatori de neoformație, metaboliți ai acidului arahidonic generați pe calea ciclooxygenazei și lipooxygenazei

PAF (platelet activating, factor) cu acțiune stimulantă asupra producției de mucus și proprietăți spasmogene (bronhoconstricție), recrutează trombocitele care se agregă și eliberează serotonină.

Prostaglandine(PG) și tromboxani(Tx). Prostaglandinele au acțiune vasodilatatoare și bronhoconstrictoare PG-D₂; tromboxanii TxA₂ au acțiune vasoconstrictoare, bronhoconstrictoare și agregantă plachetară.

Leucotriene (LT) sunt foarte active LTC₄ și LTE₄ de exemplu sunt de 1000 de ori mai active decât histamina. LTC₄ are în special acțiune bronhoconstrictoare, LTD₄ crește secreția de mucus iar LTE₄ produce vasodilatație și creșterea permeabilității capilare cu formarea edemelor

Citokine Se produc citokine proinflamatorii cu funcții multiple cum ar fi: IL-1, -4, -5, -6, -8, -13, TNFα. Unele citokine contribuie direct la recrutarea celulelor proinflamatorii altele au efecte modulatorie asupra acestora.

Faza tardivă a răspunsului se descrie la 2-6 ore de la debut când se constituie infiltratul inflamator cu eozinofile, bazofile, limfocite T (Th2⁺), monocite și neutrofile. Toate aceste celule sunt activate și contribuie la perpetuarea răspunsului inflamator și la producerea leziunilor tisulare.

Celulele implicate în alergie

Mastocitele conțin pe suprafața membranei numeroși receptori Fcε RI (30 - 700 000 receptori/celulă). Activarea mastocitelor se face fie imun, prin legarea în rețea a mai multor IgE fixate la suprafața celulei, fie direct (neimun), de către factori nespecifici: antibiotice, substanțe hiperosmolare, opiacee, etc. În urma activării se eliberează mediatori preformați (histamină, proteoglicani, enzime neutre) și are loc sinteza mediatorilor lipidici: PGD₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄, factorul activator plachetar (PAF).

Bazofilele conțin pe suprafața lor atât receptori Fcε RI pentru IgE cât și receptori pentru C_{3a} și C_{5a}. Activarea bazofilelor este mai lentă dar mediatorii continui sunt similari cu cei ai mastocitelor. Degranularea masivă a bazofilelor se întâlnește în șocul anafilactic iar testul de degranulare al bazofilelor, cu măsurarea histaminei eliberate, este o metoda de diagnostic în vivo a sensibilizării.

Eozinofilele conțin granule citoplasmatică caracteristice ce le conferă trăsătura tinctorială la colorarea cu soluții acide (eozina). Numărul lor este crescut în bolile alergice, în infecții parazitare, sindroame imunodeficitare, limfoame, etc.

Maturarea și activarea eozinofilelor este indusă de IL₅, dar efecte similare au și IL₁, IL₃. În granulele eozinofilelor se găsesc proteine cationice: proteina bazică majoră (MBP), proteina cationică a eozinofilelor (ECP), peroxidaza, neurotoxina derivată a eozinofilelor (EDN), toate cu puternic efect citotoxic.

Ele produc leziuni epiteliale ale mucoasei bronșice observate în astm. După activare eozinofilele sintetizează LTC₄, LTD₄, acidul 15-hidroxicicosatetraeonic (15-HETE), PAF. Eozinofilele activate sintetizează numeroși radicali liberi care au efect citotoxic puternic.

Mediatorii implicați în alergie Mediatori preformați

Histamina este prezentă în granulele mastocitelor și bazofilelor, legată de proteoglicani care o mențin inactivă. Nivelul sanguin normal al histaminei este foarte mic (<1 ng/ml). Este rapid catabolizată fie de histaminază, fie de histamin-N-metiltransferază și monoaminooxidază.

Efectele histaminei se exercită prin receptorii H₁ (prezenți în piele, musculatură netedă) și prin receptorii H₂ (prezenți la nivelul celulelor T, a celulelor gastrice).

Prin receptorii H₁ histamina produce: constricția musculaturii netede (bronșice, gastrointestinale), vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare (edem, eritem), creșterea producției de mucus.

Substanțele citotoxice MBP și ECP sunt eliberate prin activarea eozinofilelor și sunt implicate în producerea leziunilor membranei epiteliale a bronhiilor bolnavilor asmatici.

Alți mediatori, reprezentați de serotonină, bradikinină, substanța P, polipeptidul intestinal vasoactiv, endotelină, etc. produc vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare, contracția musculaturii netede.

Mediatorii de novo

Eicosanoizii sunt reprezentați de produșii derivați din metabolizarea acidului arahidonic din membrana celulară. Ei sunt implicați în fenomenele de fază tardivă ce apar în urma contactului cu alergenul.

Prostaglandinele reprezintă o familie numeroasă de produși derivați din metabolizarea acidului arahidonic pe calea ciclooxygenării. PGD₂ este principalul produs derivat din mastocit. Acțiunea sa este de a produce contracția musculaturii netede (bronșice, intestinale) și este vasopresoare.

Tromboxanii produși de numeroase celule prin metabolizarea acidului arahidonic tot pe calea ciclooxygenării. TxA₂ contractă musculatura netedă.

Leucotrienele derivă din metabolizarea acidului arahidonic pe calea lipooxygenării. LTC₄, LTD₄ și LTE₄ constituie substanța lent reactivă a anafilaxiei. Sunt eliberate de mastocit și eozinofile și reprezintă mediatorii responsabili de fenomenele întâlnite în reacțiile tardive alergice. Efectele lor sunt similare cu ale histaminei dar apar la 4 - 8 ore după contactul alergen. Produc: constricția musculaturii netede, creșterea permeabilității vasculare, generează PG, cresc producția de mucus, deprimă performanța cardiacă. LTB₄ este unul dintre cei mai puternici factori chemotactici cunoscuți.

Factorul de activare a trombocitelor (PAF) este derivat din metabolizarea fosfolipidelor de la nivelul membranei celulare. Este produs de o serie de celule: neutrofile, monocite, macrofage, eozinofile, etc. Acțiunea sa este de vasodilatație, chemotactism, creșterea permeabilității vasculare, induce hiperreactivitate bronșică.

Citokinele, Interleukinele

- Interleukina 4 (IL4) - este un polipeptid secretat de limfocitele Th2 și de mastocit. Reprezintă un factor activator al limfocitelor B și are un rol în inducerea sintezei de IgE.

- Interleukina 5 (IL5) - este produsă tot de limfocitul Th2 dar și de mastocit. Reprezintă principalul factor de diferențiere, maturizare și activare a eozinofilelor.

Interferonul gama (IFN - γ), - sintetizat de limfocitul Th1, inhibă sinteza de IgE la nivelul limfocitelor B. Prin acțiunea combinată a interferonului gama și a IL4 are loc reglarea nivelului IgE. Predominanța răspunsului Th2 (IL4) duce la creșterea nivelului de IgE iar activarea Th1 (IFN - γ), la scăderea nivelului de

IgE.

În reacția alergică (anafilactică), celulele țintă sunt cele ale țesuturilor care au foarte multe mastocite în structura lor. Asupra acestor celule vor acționa mediatorii biochimici. În rândul acestora se înscriu plămânul, tractul gastro-intestinal, endoteliul vascular. În raport cu intensitatea sensibilizării, fenomenul anafilactic se poate produce local sau general (42).

Forma locală a anafilaxiei prezintă fenomene răstrânse. Ea se produce atunci când alergenul ia contact cu organismul sensibilizat pe cale:

- Tegumentară - urticarie, angioedem;
- Mucoasă respiratorie - rinită alergică, astm;
- Digestivă - tulburări de tranzit

Forma sistemică a anafilaxiei apare atunci când pătrunderea în organism a alergenului se face parenteral. Apare posibilitatea cuplării cu IgE fixate pe mastocitele diverselor organe. Tabloul clinic este complex:

- Respirator - obstrucție bronșică și edem laringian;
- Cardio-vascular - hipotensiune și fenomene de șoc;
- Digestiv - greață, vărsături, dureri abdominale, diaree (uneori hemoragică).

Tratamentul este complex și constă în măsuri profilactice (evitarea expunerii la alergeni), medicamentos (antihistaminice), imunoterapic (injecții periodice cu soluții crescânde de alergen) (22).

DUREREA

Durerea este manifestarea senzitivo-reacțională complexă reprezentată de fenomenele psiho-afective conștiente și reacții somato-vegetative reflexe rezultate din acțiunea stimulilor nociceptivi (fizici, chimici, termici etc.) asupra formațiunilor receptoare algogene din întregul organism.

Durerea se poate defini și ca senzație neplăcută determinată de diverși stimuli atunci când intensitatea acestora este mai mare decât normalul.

Senzația de durere și semnificațiile ei reprezintă una din problemele fundamentale ale medicinei.

Ca inflamație sau febra, durerea, face parte din reacțiile nespecifice de apărare constituind un semnal de alarmă care arată existența unor precese patologice, a unor "spine iritative".

Senzația de durere netratată poate să declanșeze reflexe nociceptive sau reacții neurovegetative dăunătoare; de exemplu durerea poate provoca greață, vomă, sincopă, lipotimie, iritabilitate, vertij.

Durerea nu este o simplă senzație, ci un fenomen psiho-fiziologic complex declanșat, uneori, de acțiunea diverșilor stimuli nociceptivi (mecanici, termici, chimici) asupra terminațiilor nervoase senzitive libere (inclusiv asupra celor specializate); alteori, durerea poate fi generată de diverse circumstanțe psihopatologice.

Toate definițiile date durerii sugerează că este un fenomen complex compus din experiențe senzoriale care include timp, spațiu, intensitate, emoție, cunoaștere și motivație. Durerea este un fenomen neplăcut cu o exprimare unică pentru fiecare individ în parte și nu poate fi definită în mod adecvat, așa cum nu poate fi identificată sau măsurată de către o altă persoană (observator).

Fiind o experiență unică pentru fiecare individ în parte durerea poate fi redată printr-o descriție verbală, care furnizează date pentru identificarea naturii, intensității, duratei, localizării și evoluției temporale a stimulilor nocivi.

Durerea exercită asupra organismului mai multe efecte: protejează țesuturile (dispariția sensibilității ducând la lezarea și distrugerea acestora), intensifică activitatea sistemului nervos vegetativ (în special durerea viscerală), crește reflex tonusul muscular (în special durerea profundă), produce modificări în psihicul bolnavului (anxietate, iritabilitate), produce alterări ale somnului (insomnii și alte tulburări de somn).

Durerea este rezultatul unor mecanisme fiziopatologice complexe nervoase și umorale.

Referitor la căile și centrul sensibilității dureroase, trei etape distincte au putut fi urmărite pe drumul parcurs de excitația rezultată din interacțiunea stimulului nociceptiv cu receptorii specifici și transformarea sa în senzație de durere:

- a. teritoriul nociceptor - locul de transformare a stimulului dureros în influx

nervos;

b. căile și releele sinaptice ale influxului nociceptiv;

c. structurile nervoase centrale de integrare a informațiilor nociceptive și elaborarea de senzație de durere.

Clasic se descriu două tipuri de receptori cutanați pentru durere: nociceptori mecanici - răspund la presiune, înțepătură, vibrații, distensia și tracțiunea organelor interne și nociceptori termici.

Nociceptorii mecanici sunt reprezentați de terminațiile nervoase amielinice situate în apropierea membranei bazale și sunt stimulați de excitații de presiune mare.

Nociceptorii termici sunt cunoscuți și sub numele de receptori pentru căldură sau receptori polimodali și sunt reprezentați tot de fibre amielinice care răspund atât la excitații de presiune puternică cât și la variații mari de temperatură.

Terminații nociceptive se găsesc și la nivelul mușchilor, în pereții viscerelor și se prezintă sub forma unor fibre amielinice arborizate care alcătuiesc plexuri.

Toți receptorii pentru durere sunt ramificații ale dendritelor neuronilor senzitivi care iau parte la alcătuirea unui nerv cutanat. Fibrele nervilor cutanați au prag de excitabilitate diferit fiind capabile să conducă impulsuri generate în circumstanțe diferite:

- fibrele A-alfa (A - α) conduc impulsuri pentru apariția senzațiilor tactile;

- fibrele A-delta (A - δ) conduc impulsuri pentru durere tolerabilă, relativ bine localizată, de tipul înțepare scurtă;

- fibrele C conduc impulsuri responsabile de apariția durerii intense și difuze.

Deși ambele tipuri de fibre (A și C) au aproximativ același traiect anatomic și proiecție corticală asemănătoare, totuși se pare că fibrele mielinice transmit impulsurile nociceptive localizate ce declanșează durerea imediată, acută cu perioada de latență scurtă având un caracter acut, înțepător și care dispare rapid, în timp ce grupul fibrelor amielinice conduc impulsurile care declanșează durerea întârziată sau secundară, cu perioadă de latență prelungită, cu caracter difuz, de arsură, persistent.

Fibrele sensibilității somatice abordează măduva spinării pe calea rădăcinii posterioare, în timp ce impulsurile viscerale prin intermediul ramurii comunicante albe. Axonii neuronilor senzitivi din ganglionul spinal fac sinapsă cu "neuronii de releu" localizați în substanța cenușie a cornului posterior medular. Nociceptorii cutanați au acțiune excitatoare independentă asupra cel puțin doi neuroni din cornul dorsal:

- unul este excitat exclusiv de impulsuri venite de la receptori de durere,

- altul primește excitații de la mecanoreceptorii senzitivi.

Neuronii din straturile 1 și 2 ale măduvei spinării sunt activați de stimuli termici și mecanici de intensitate mare care sunt conduși de la periferie pe

calea fibrelor A-delta și C.

În stratul 5 și vecinătatea sa se găsesc neuroni care sunt activați atât de stimulii nociceptivi care ajung aici pe calea fibrelor A-delta și C, cât și de stimulii tactili vehiculați de fibrele A-alfa. La nivelul stratului 5 ajung pe calea fibrelor fine și mesaje de origine viscerală. Deoarece spre unul și același neuron din această regiune converg atât impulsuri cu punct de plecare din zona cutanată cât și din cea viscerală se explica astfel "durerea proiectată".

Axonii neuronilor din straturile 1, 2 și 5 se proiectează la nivele diferite ale encefalului, pe căile spino-talamice și spino-reticulate care alcătuiesc căile durerii. Pe parcursul său, fasciculul spino-talamic dă o serie de colaterale la nivelul trunchiului cerebral către substanța reticulată, explicându-se astfel manifestările respiratorii și circulatorii din cursul durerii.

Cea mai mare parte din fibrele fascicolului spino-talamic se termină în partea bazală a talamusului - nucleul ventrocaudal parvocelular. Acest nucleu proiectează în aria corticală 3b din girusul postcentral. Această arie, numită și koriocortex postcentral, este considerată ca punct terminus unde iau naștere senzațiile protopatice și în care durerea ocupă partea esențială.

Partea mediană a fascicolului spino-talamic se termină în nucleii intralaminari. Acești nucleii proiectează în palidum și sunt responsabili de durerea trinită.

În mod normal, nucleul de proiecție corticală directă inhibă sau chiar blochează căile durerii subcorticale. Dacă această influență este înlăturată prin distrugerea nucleului talamic de proiecție corticală apare durerea patologică, durere caracteristică sindromului talamic. În acest caz dacă se distruge și nucleul subcortical al durerii fenomenele caracteristice sindromului talamic dispar.

S-a observat că releul medular prezintă o importanță deosebită în percepția durerii întrucât la acest nivel intervin o serie de mecanisme care modulează transmisia nociceptivă. Transmiterea sinaptică a durerii este influențată la nivelul măduvei spinării atât de influxuri venite de la periferia organismului cât și de la nivelul unor formațiuni nervoase superioare.

Activitatea fibrelor A-alfa blochează la nivelul medular transmisia impulsurilor nociceptive vehiculate de fibrele A-delta și C. Mecanismul care intervine în această inhibiție este încă destul de controversat dar cea mai acceptată teorie până acum este teoria "controlului de poartă" ("gate control theory") propusă de Melzack și Wall în 1965. Această teorie se bazează pe fenomenul de inhibiție presinaptică, adică pe un proces de control axonal.

Stimularea fibrelor cu diametru mare (A-alfa) produce la nivelul straturilor 2 și 3 din cornul posterior al măduvei spinării un câmp electric negativ. Influxul nervos generat în celulele mici din aceste straturi se transmite ansamblului de fibre aferente înainte ca acestea să facă sinapsă cu celulele stratului 5. În acest fel se produce depolarizarea fibrelor aferente și deci scăderea amplitudinii influxurilor care se îndreaptă către joncțiunea sinaptică. Scăderea activității

electro-fiziologice a fibrelor aferente provoacă o reducere a mediatorului chimic sinaptic și deci o deprimare a activării sistemului T.

Facilitarea presinaptică este rezultatul activării fibrelor subțiri (A-delta și C) care creează un câmp electric pozitiv, deci hiperpolarizarea aferențelor înaintea conexiunii sinaptice din stratul 5. Prin urmare se produce o creștere a eliberării mediatorului chimic care are drept consecință o excitare a sistemului T.

La acțiunea unui stimul de intensitate redusă, fibrele cu diametru mare transportă trenuri de influxuri care ajung cu ușurință la sistemul T pe care îl excită. Excitarea sistemului T este de scurtă durată deoarece intervine sistemul de contrareacție negativă (inhibiția presinaptică) care închide poarta către cornul medular posterior. Dacă stimularea periferică este foarte puternică se produce și excitarea fibrelor A-delta și C, care deschid poarta, iar sistemul de contrareacție pozitivă (facilitare presinaptică) depășește procesul de contrareacție negativă. Rezultă deci că atunci când influxurile dureroase vor fi mai frecvente, poarta va fi mai larg deschisă, iar descărcările vor ajunge cu ușurință la nivelul sistemului T care va transmite pe căi extralemniscale informații către centrii superiori.

Cel mai important factor, însă în înțelegerea mecanismelor durerii a fost descoperirea receptorilor opioizi situați în membranele sinaptice. Acești receptori sunt situați preponderent în substanța cenușie periapeductală, în nucleii rafeului medial și în coarnele dorsale ale măduvei spinării. Substanțele narcotice de tipul morfinei se fixează pe acești receptori blocând durerea datorită inhibiției presinaptice. Descoperirea receptorilor opioizi a dus la concluzia existenței unor substanțe opioide endogene. Huges descoperă enkefalina iar ulterior au fost descoperite beta-endorfina și dinorfina. Cele trei clase de opioizi endogeni derivă din precursori diferiți și au o distribuție anatomică oarecum diferită. Mecanismul prin care aceste peptide opioide endogene își exercită efectul analgezic este strâns corelat cu activitatea receptorilor specifici.

Durerea, ca și inflamația sau febra, face parte din reacțiile nespecifice de apărare. Ea constituie un semnal de alarmă care arată existența unor procese patologice, a unor "spine iritative".

Senzația de durere trebuie tratată pentru că poate declanșa reflexe nociceptice sau reacții neurovegetative dăunătoare. De exemplu durerea poate produce iritabilitate, vertij, greață și vomă, sincopă, lipotimie (79).

BAZELE ANATOMO-FUNCȚIONALE ALE DURERII

Receptorii periferici pentru durere

Receptorii sunt de două categorii: terminațiile nervoase libere și formațiunile încapsulate.

- Terminațiile nervoase libere (TNL) sunt foarte bine reprezentate la nivelul tegumentului, al mușchilor scheletici, în fascii, tendoane, aponevroze și în capsula și submucoasa viscelor. Densitatea TNL la nivelul tegumentelor și țesuturilor superficiale este mai mare față de viscere. De aceea durerea somatică este foarte bine localizată, pe când durerea viscerală este difuză, greu de delimitat. TNL se adaptează foarte lent în timp. Din această cauză durerea persistă la fel de intens tot timpul cât acționează agentul algogen.
- Formațiunile încapsulate sunt corpusculii Gorgi, Meissner, Ruffini, Vater-Pacini și Krause. Ei determină percepția specifică de temperatură, presiune, tact, vibrații. Dacă acești stimuli au o intensitate foarte mare apare senzația de durere.

Căile aferente

Acestea sunt reprezentate de trei tipuri de fibre a căror viteză de conducere variază direct proporțional cu diametrul lor:

- Fibrele de tip A sunt mielinizate, cu diametrul de 2-6 micrometri și au o viteză de conducere foarte mare, până la 120 m/s. ele conduc durerea ascuțită, imediată și care dispare repede după încetarea stimulului algogen.
- Fibrele de tip B sunt mielinizate. Ele sunt fibre vegetative preganglionare și transmit sensibilitatea dureroasă viscerală.
- Fibrele de tip C sunt nemielinizate, cu diametrul sub un micrometru cu, conductibilitate lentă, de 1-2 m/s. ele conduc durerea surdă, profundă, care persistă un timp după încetarea stimulului.

Diversele tipuri de fibre cu viteză diferită de conducere explică dubla senzație dureroasă după un stimul algogen. De exemplu după o înțepătură de ac apare o durere scurtă, imediată, rapidă (transmisă prin fibrele A) urmată de o durere mai persistentă, întârziată (transmisă prin fibrele C).

Căile aferente au trei stații:

- Primul neuron senzitiv este situat în ganglionii spinali sau în centrii analogi din trunchiul cerebral în cazul nervilor cranieni.
- Al doilea neuron se află în cornul posterior al măduvei spinării.
- Al treilea neuron se află în centrii talamo-corticali.

Pentru sensibilitatea somatică a trunchiului și membrilor, primul neuron este situat în ganglionii spinali. Al doilea neuron este în cornul posterior al măduvei. Axonul lui se încrucișează în comisura anterioară cu axonii de partea opusă și formează fasciculul spino-talamic, principala cale de transmitere a sensibilității dureroase spre talamus.

Centrii de integrare

În talamus tractul spino-talamic face sinapsă cu mai mulți nuclei. La acest nivel durerea este parțial conștientizată ca suferință.

Din talamus stimulii pleacă spre cortex, sistemul limbic și hipotalamus.

Pe scoarță stimulii se proiectează pe aria prefrontală de asociație și integrare și la sistemul limfatic. Aceste conexiuni conferă individualizarea și caracterul emoțional al senzației dureroase. Durerile intense sunt însoțite de reacții vegetative și endocrine. De exemplu:

- Durerea poate produce transpirații, tahicardie, pusee de hipotensiune, tulburări de ritm cardiac, polipnee.
- O durere foarte intensă poate provoca stop cardiac sau stop respirator.
- Durerea induce eliberarea de corticotrophin-releasing hormone (CRH) sau corticoliberina din hipotalamus. Consecutiv din adenohipofiză se eliberează adrenocorticotrop hormon (ACTH) care stimulează producția cortico-suprarenaliană de glucocorticoizi. Acești hormoni induc hiperglicemie.

Stimularea intensă a cortexului și a sistemului limbic prin impulsuri dureroase poate duce la tulburări neuropsihice ca: iritabilitate, agitație, anxietate, insomnie, scăderea memoriei, a atenției și a puterii de concentrare.

Centrii nervoși superiori conștientizează durerea, o pot accentua sau diminua.

Modularea durerii se datorează prezenței la diverse nivele din sistemul nervos central a unor neuroni intercalari care secretă substanțe opioide endogene. La nevoie dacă stimulii dureroși sunt prea puternici, acești neuroni eliberează substanțele opioide endogene care îi blochează parțial și au efect analgezic. Exemple de substanțe opioide endogene sunt enkefalina și betaendorfina.

De la extremitatea cefalică durerea este condusă spre cortex prin mai multe sisteme. Cel mai important este sistemul trigeminal.

Senzația dureroasă poate avea diverse nuanțe. Durerea poate fi descrisă în diverse moduri: fulgerătoare, acută, surdă sau difuză, cu caracter de furnicături sau parastezii, pulsatilă, constructivă, ca o arsură, ca o înțepătură, sub formă de prurit.

Descrierile senzației dureroase

Dintre factorii care influențează caracterul durerii amintim:

- proprietățile agentului algezon
- gradul de excitabilitate al neuronilor de pe traseu
- starea funcțională corticală

- caracterul individual: personalitatea, vârsta, sexul, starea psihică
- Mecanismele generale ale durerii sunt: inflamația, durerea mecanică, hipoxia și iritația chimică provocată prin substanțe algogene.

Durerea din inflamație

- TNL sunt stimulate și prin modificarea raportului K/Ca din lichidul interstițial, prin creșterea de K și scderea Ca. Experimental: injecția subcutanată a unor soluții bogate în K sau care conține substanțe care fixează Ca(citrați, oxalați) produce durerea intensă.
- inflamațiile acute sunt însoțite de durere datorată acidozei locale din focarul inflamator și eliberării unor mediatori cu proprietăți algogene, în principal bradikinină și serotonină.

Durerea mecanică

- apare prin acțiunea brutală a agenților mecanici din mediu asupra țesuturilor;
- durerea mecanică recunoaște mecanisme complexe:excitație directă a receptorilor dureroși , modificările circulatorii locale care produc hipoxie , leziunile tisulare care eliberează mediatori ca serotonina și produși de catabolism;
- însumează mai mulți factori: hipoxia, eliberarea unor enzime celulare, amine biogene, a ionilor de H și K.

Durerea prin hipoxie

- se datorează suprimării aportului de oxigen și substanțe nutritive într-un anumit teritoriu, la care se asociază îndepărtarea incompletă a produșilor de catabolism;
- durerea e produsă prin tulburări circulatorii care suprimă sau scad fluxul sanguin în anumite zone;
- tulburările circulatorii sunt produse de: contracțiile musculare intense și prelungite, obstrucția lumenului prin trombuși, embolii sau compresiuni tumorale din vecinătate, staza sanguină într-un teritoriu, spasme vasculare sau vasoconstricție intensă;
- în hipoxie metabolismul este deviat spre glicoliză anaerobă cu producție de acid lactic. Produșii de degradare din leziunile tisulare hipoxice stimulează terminațiile nervoase libere (TNL) și produc durere;
- persistența durerii se datorează stazei sanguine care nu permite evacuarea substanțelor algogene;
- la nivelul mușchilor netezi excitarea receptorilor dureroși determină o contracție puternică manifestată prin durere care crește progresiv, ajunge la un maxim și apoi descrește. Așa se întâmplă și în colici intestinale, biliare, renale.

Hiperalgezia se caracterizează printr-un răspuns dureros excesiv față de un stimul care în mod normal nu este nociceptiv. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici, pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat, în leziuni medulare și bulbare, în afecțiuni inflamatorii tegumentare și în leziuni viscerale, în aria de durere cutanată referită.

Sindroamele hiperalgezice se caracterizează printr-o percepție exagerată a excitațiilor dureroase și în funcție de regiunea în care se manifestă sunt împărțite în hiperalgezii periferice, centrale și viscerale.

Hiperalgeziile periferice - se referă la durerea produsă de leziuni situate la diferite nivele ale sistemului nervos periferic și recunoaște trei tipuri de durere:

1. *Durerea de tip nevralgic* - este determinată prin compresia iritativă a fibrelor sensitive ale nervului. Atunci când sunt interesate preponderent fibrele care mediază durerea superficială (cutanată) apare o nevralgie superficială ce are un caracter de înțepătură și o sistematizare corespunzătoare dermatoamelor. Când sunt interesate fibrele care mediază durerea profundă (mușchi, tendoane, periost) durerea are un caracter surd și nu prezintă o sistematizare topografică precisă.

2. *Durerea de tip mialgic* - se datorează compresiunii fibrelor motorii din constituția nervului sau de o hiperexcitabilitate neuromusculară și nu se suprapune dermatoamelor.

3. *Durerea de tip cauzalgic* - este definită ca o senzație dureroasă intensă, difuză continuă și cu caracter de arsură. Se însoțește aproape constant de tulburări vasomotorii trofice și de tulburări afective. Este caracteristică leziunilor parțiale ale nervului median sau sciatic popliteu intern, nervi care conțin un număr mare de fibre vegetative.

Hiperalgeziile centrale - sunt reprezentate de durerile determinate de o leziune situată la nivelul sistemului nervos central.

1. *Lezarea măduvei* - localizată la nivelul coarnelor postero-laterale determină dureri pe un teritoriu radicular suspendat între zone de sensibilitate normală. Lezarea cordoanelor posterioare duce la pierderea sensibilității proprioceptive conștiente și parțială celei tactile fără durere, apărând ataxia senzorială. Lezarea cordoanelor anterioare și laterale duce la pierderea sensibilității termice și dureroase (disociație siringomielinică).

2. *Lezarea trunchiului cerebral* - în funcție de întinderea leziunii produce o pierdere completă a sensibilității de partea opusă a corpului (anestezie termică și dureroasă).

3. *Lezarea talamusului* - recunoaște drept factori etiologici cei de origine vasculară și se manifestă cel mai frecvent sub forma sindromului talamic clasic postero - lateral (Dejerine - Roussy). Pe lângă manifestările neurologice caracteristice acestui sindrom apare și o hiperpatie caracterizată de faptul că fără să existe o excitabilitate crescută la durere, orice fel de sensibilitate se

integrează în durere. Atingerea, ciupirea, stimulii termici devin foarte dureroase. Bolnavul nu poate localiza cu precizie stimulul nici spațial și nici temporal. Indică de obicei un nivel mai proximal și un teritoriu mai mare, iar durerea persistă și după încetarea stimulului. Celelalte sindroame talamice: sindromul senzitiv cheiro-oral (Garcin - Lapresle), sindromul talamic median (Waller) nu se însoțesc de tulburări ale sensibilității dureroase.

4. *Lezarea scoarței cerebrale* - distrucția parțială nu determină durere și nici pierderea sensibilității pentru durere. Leziunile de natură iritativă ale cortexului senzorial determină o epilepsie senzorială jacksoniană care îmbracă frecvent forma unor paretezii a căror extindere este în conformitate cu reprezentarea anatomică a diferitelor părți corporale la nivelul cortexului senzitiv.

Hiperalgeziile viscerale - au caractere diferite în funcție de natura factorilor algogeni și sunt reprezentate de:

1. *Durerea parietală* - determinată de stimularea receptorilor pentru durere din seroasele parietale (pleură, peritoneu, pericard) prin procese inflamatorii, congestive, compresive sau datorită aderențelor, distensiei bruște etc.

2. *Durerea viscerală* - pentru viscerele cavitare poate să apară datorită unei distensii bruște iar pentru viscerele parenchimotoase ca urmare a distensiei capsulei ce le învelește. Durerea generată în aceste condiții este difuză și în cele mai multe cazuri la distanța de visceral lezat.

3. *Durerea ischemică* - apare datorită contracției îndelungate a musculaturii peretelui visceral sau a unui grup muscular striat și se asociază de obicei cu fenomene hipoxice.

Hiperalgeziile extremității cefalice se împart în funcție de etiopatogenie și de manifestările clinice în:

1. *Hiperalgeziile superficiale (faciale)* - sunt uneori rezultatul unor cauze locale (carii, abcese dentare, parotidite, sinuzite), iar alteori recunosc cauze centrale (demielinizări, siringomieli, neurinom, anevrism etc.).

2. *Hiperalgeziile profunde* - sunt datorate cefaleii, migrenei, odontalgiilor(22).

Cefaleea - descrie o varietate de dureri de la nivelul extremității cefalice, produsă prin stimularea TNL intracraniane, pericariene sau cavității viscerocraniului.

Nu toate structurile craniene au sensibilitate dureroasă. Țesutul cerebral propriu-zis și meningele (în majoritate) sunt structuri fără sensibilitate dureroasă.

Apare ca urmare a unor procese patologice intracraniane sau extracraniane dar poate apăre și în boli care nu au legătură directă cu extremitatea cefalică, de exemplu:

- boli infecțioase acute și cronice: gripa, febra tifoidă, rujeolă;
- boli hepatodigestive ca diskinezia biliară;
- parazitoze intestinale;

- boli hematologice: anemiile, poliglobulii, mielom multiplu;
- boli endocrine: hipotiroidism, hipoglicemii.

Migrena reprezintă una din cele mai frecvente tulburări neurologice. Ea este o cefalee vasculară cu câteva caractere particulare: este pulsatilă, unilaterală (hemicranie), de obicei cu localizare fronto-orbitală, paroxistică.

Migrena apare periodic și este precedată de fenomene vizuale și senzoriale care constituie aura. Este urmată de grețuri, fotofobie, vărsături și apare mai ales la femei.

Fiziopatologic este produsă de un complex de reacții biochimice și vasculare care evoluează în trei faze:

Faza inițială de vasoconstricție, în general nedureroasă, caracterizată prin contractura unor artere din interiorul carotidei interne. Se produc ischemie și hipoxie cerebrală care generează manifestările auri: scotoame, amețeli, acufene. Mecanismele vasoconstricției sunt incomplet elucidate.

Faza de vasodilatație este resimțită de pacient ca o cefalee pulsatilă. Vasodilatația este urmare a acidozei locale produsă de hipoxia cerebrală.

Faza de edem este produsă prin eliberarea mediatorilor care servesc permeabilitatea capilarelor: histamină, bradikinină. Edemul pervascular explică cefaleea intensă și celelalte simptome ale acestei faze.

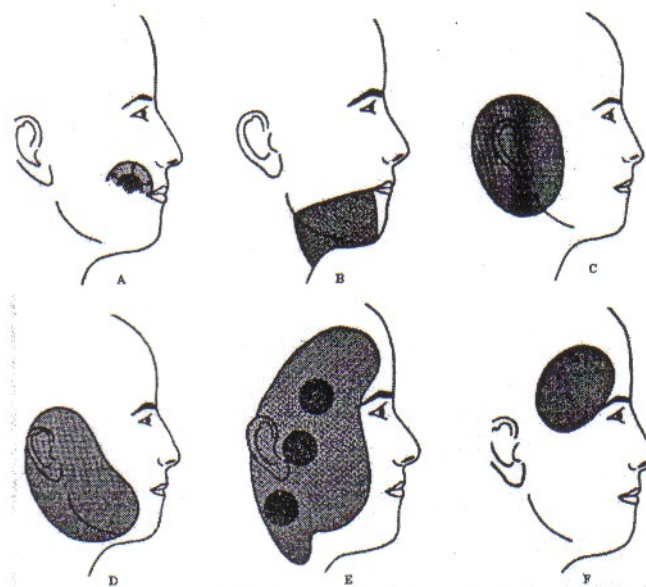


Fig. 16. Ariile de proiecție ale celor mai frecvente dureri faciale: A - datorată premolarului superior; B- datorată premolarului inferior; C - datorată unui dinte superior D - datorată unui dinte inferior E - datorită disfuncției muschilor masticatori (ariile de intensitate maximă sunt mai închise la culoare) F - datorată migrenei. (Ceamitru, 2000)

Odontalgia reprezintă senzația dureroasă de la nivelul dinților și poate avea cauze dentare sau extradentare.

Odontalgiile de cauze dentare se produc prin mecanisme comune tuturor durerilor, dar se caracterizează în primul rând prin intensitatea deosebit de mare (datorită structurii particulare a dinților și mai ales faptului că pulpa dentară se află într-o cavitate inextensibilă, astfel că edemul inflamator comprimă puternic TNL).

Determinanți ai odontalgiilor sunt: factorii locali specifici ai cavității bucale cum este pH-ul acid factorii comuni, cum sunt mediatorii chimici ai inflamației și durerii: bradikina, serotonina, histamina.

Durerile intense apar atunci când cariile se complică cu fenomene inflamatorii de vecinătate ca pulpitele sau parodontitele și poate iradia la alți dinți sau spre regiunile temporal și occipitală

Durerea poate determina reacții sistemice: cefalee, lipotimie, sincopă, convulsii, crize hipertensive.

Odontalgiile de cauze extradentare însoțesc unele procese patologice de vecinătate (sinusale, oculare, cerebrale) sau unele afecțiuni viscerale (HTA, angină pectorală, cancere). Uneori durerile apar și în condiții meteorologice particulare.

Nevralgiile sunt sindroame caracterizate prin crize dureroase de-a lungul unui sau mai multor nervi cranieni sau spinali. Fenomenele dureroase predomină într-un teritoriu nervos: trigemen, occipital, sciatic, intercostal. Ele apar sub formă de crize intense, paroxistice și se însoțesc sau nu de deficite neurologice. Crizele dureroase sunt produse de masticăție, efort, curenți la rece, umiditate, anumite poziții.

Parestezia este senzația de furnicătură sau amorțeală, uneori de răceală sau presiune profundă care apare în special la arterosclerotici și în bolile cu componentă nevrotică. Mecanismul presupus este o asociere de compresiune, ischemie și proces inflamator (3).

Cenestopatia reprezintă o "senzație fără obiect", adică dureri resimțite de individ fără nici un motiv obiectiv și este produsă de dereglări corticale, în absența unor suferințe organice. De obicei este întâlnită la nevrotici.

Tulburările sensibilității la stimuli algogeni sunt înăscute și dobândite în cursul vieții.

- **Sindroamele hipoalgezice** sau anestezice - se referă la reducerea sau absența durerii.

a - **Analgia și hipoalgia congenitală** se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilității la durerea exteroceptivă, în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată. Mai precis este absența sau sensibilitatea scăzută la arsuri, compresiuni, înțepături, traume mecanice,

degerături. În schimb, individul reacționează față de distensie, spasm, ischemie și tracțiunea organelor interne. Mecanismul intim al bolii se presupune a fi un deficit asociat a mai multor sisteme enzimatic, ce poate să se amelioreze treptat în cursul dezvoltării ontogenetice.

b - **Analgia și hipoalgiia dobândită** reprezintă pierderea sau diminuarea sensibilității dureroase este urmarea sindromului senzitiv al nervilor periferici (neuropatii, secționare de nervi, polinevrite).

c- **Hipoalgezia** - observată sub forma anesteziei unui membru, în special după traumatisme sau lovituri minore. Este însoțită de scăderea forței musculare și de o delimitare netă la nivelul articulației, fapt ce o diferențiază de tulburările senzitive din polineuropatii. De foarte multe ori apare ca o manifestare la persoane care prezintă semnele certe de isterie.

Durerea referită este definită ca fiind durerea resimțită într-un teritoriu situat la distanța de focarul stimulant. În prezent cea mai acceptată explicație pentru o astfel de durere este teoria proiecției convergente (Fields - 1987). În concordanță cu această teorie două tipuri de aferențe pătrund în segmentul spinal (una de la nivelul tegumentului și alta de la nivelul unui viscer sau a unor structuri musculare profunde) și converg spre aceeași arie de proiecție senzorială. Datorită faptului că la nivel central nu există posibilitatea recunoașterii sursei "inputului" proiecția senzației de durere se produce într-o zonă cutanată în funcție de dermatomul respectiv.

De exemplu durerea din infarctul miocardic acut este de foarte multe ori resimțită de pacient la nivelul sternului cu iradiere pe marginea cubitală a antebrațului, baza gâtului și mandibulei. Durerea este cauzată de acumularea produșilor de metabolism și hipoxie care stimulează terminațiile nervoase senzitive ale miocardului. Fibrele aferente urcă spre SNC prin ramurile cardiace ale trunchiului simpatic pătrunzând în măduva spinării prin rădăcina dorsală a nervilor toracici superiori (T1 - T5). Durerea cardiacă nu este resimțită la nivelul inimii ci la nivelul ariei tegumentare corespunzătoare nervilor spinali respectivi (dermatoame).

Cunoașterea durerii referite de la nivelul viscerelor este de mare ajutor în diagnosticul multor boli.

Măsurarea durerii - este un element util atât pentru diagnosticul clinic cât și pentru terapie. Se recomandă folosirea scărilor simple, parametrii cei mai utilizați fiind:

- Pragul durerii - sau durerea minimală percepută la 50 % din subiecții investigați;
- Toleranța la durere - reprezintă punctajul maxim de suportare a durerii;
- Ordinea sensibilității la durere - este dată de diferența dintre toleranța și pragul durerii;
- Necesarul de medicație analgetică pentru suprimarea durerii;
- Diferența limită - reprezintă cele mai mici intervale sau trepte ce se pot stabili în cursul producerii durerii.

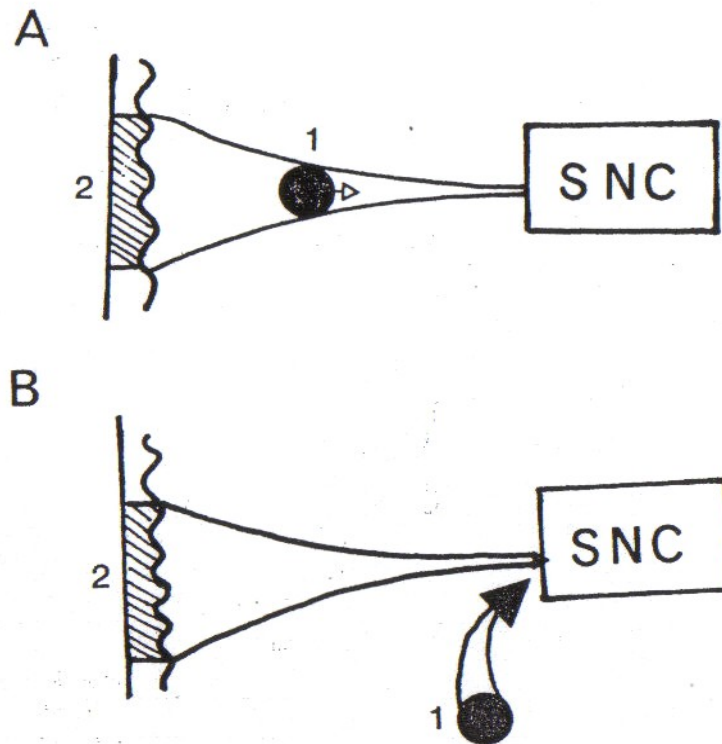


Fig. 17. Dureri proiectate: **A.** Durere raportată. Focarul de origine este situat pe căile nervoase periferice sau centrale care asigură inervația câmpului periferic. **B.** Durere referită. Focarul de origine muscular, visceral sau cutanat depinde de un teritoriu nervos distinct de cel din zona periferică unde se percepe senzația dureroasă. (Vrăbete, 1996)

Cele mai simple scări folosite în măsurarea durerii sunt scara picturală și scara numerică. Ele se însoțesc de exprimarea subiectivă a intensității durerii de către fiecare individ în parte folosindu-se adjectivele caracteristice stării de moment: durere absentă, ușoară, medie, puternică, foarte puternică, insuportabilă.

FIZIOPATOLOGIA DURERII

Durerea este o formă particulară a sensibilității, determinată de factori agresivi, numiți algogeni sau dolorigeni.

Durerea este un fenomen psihofiziologic complex, care se conturează în cursul dezvoltării ontogenetice, la început sub forma durerii elementare, fizice, apoi sub formă complexă afectiv-emoțională a durerii psihice. În primă instanță

durerea reprezintă un apel imperativ pentru protecție, în cea de-a doua, reflectă suferința.

În elaborarea fenomenului complex al durerii se disting două etape:

- etapa perceptivă,
- etapa psihică.

În prima etapă, pe fondul reacțiilor instinctuale, înăscute, de apărare împotriva stimulilor nocivi tactili, termici, chimici, experiența elementară individuală se îmbogățește treptat conturându-se schema somatognozică. Prin învățare și adaptare la mediu, durerea primitivă se transformă astfel, în durere elementară, somatică, fizică.

Factorii algogeni tind să dezorganizeze schema somatognozică (împărțirea topografică în dermatoame, mioame, sclerotoame), ceea ce va declanșa semnale (influx) sub formă de mesaj dolorigen spre etaje superioare ale sistemului nervos central.

La nivel cortical, ca răspuns subiectiv față de stimulii nociceptivi, manifestările psihice determinate de acțiunea factorilor algogeni se vor concretiza în apariția senzației dureroase.

În funcție de personalitate și comportament, durerea va îmbraca o coloratură psiho-emoțională specifică, fapt ce transformă durerea elementară, somatică în durere complexă, psihică. În acest fel, informațiile pornite de la periferie și ajunse în diferite zone ale creierului permit integrarea superioară a senzației dureroase, imprimându-i tentă afectivă, de suferință și înglobând-o în procesul cognitiv general.

Semnificația durerii

Durerea are 3 semnificații distincte:

- semnificația biologică,
- semnificația semiologică
- semnificația patogenetică.

Semnificația biologică constă în îndeplinirea rolului de sistem de alarmă al organismului, pemițându-i acestuia să ia cele mai adecvate măsuri de protecție și îndepărtare a sistemului algogen. Rezultă așadar, că durerea joacă rol de semnal, de apel, având o finalitate protectoare, comandând reacții de evitare a agresiunii cauzale sau impunând imobilitatea segmentului lezat, pentru a favoriza vindecarea. Privită prin optica Medicală, durerea este "un rău necesar".

Semnificația semiologică este aceea de a da relații asupra unui organ afectat. Aceasta se realizează cu ajutorul fenomenului de **percepție dureroasă**, adică a capacității de precizare a locului și a extinderii suprafeței de acțiune a excitantului algogen. O anumită localizare topografică a durerii prin *puncte dureroase* dă indicii asupra suferinței de organ și se realizează cu ajutorul durerii *proiectate, referite, raportate*.

Semnificația patogenetică. Sensibilitatea dureroasă generează un șir de manifestări individuale ce se constituie într-un act comportamental complex,

care în funcție de intensitatea și durata excitantului nociceptiv, poate periclita starea de sănătate. Acest lucru este explicabil prin transformarea durerii într-un factor de suprasolicitare neuro-endocrino-metabolică, mergând până la epuizare și generând tulburări umorale și leziuni tisulare.

Concluzionând cele spuse, rezultă că, prin caracterul neadecvat sau exagerat, durerea se poate transforma în suferință, adică “boala în boală”. Un exemplu concludent îl constituie durerile atroce din *nevralgia trigeminala*, în care anxietatea bolnavului, generată de suferință dureroasă, îl poate conduce la suicid.

În durerile cronice din bolile coronariene și neoplazice, precum și în nevralgiile trigeminale și glosofaringiene dispare așadar caracterul de apărare al durerii și aceasta nu mai aduce servicii utile biologice. Dimpotrivă, generează un comportament depresiv, tulburări de somn (durerea nocturnă este întotdeauna organică), reducerea activității sociale, atitudine de invaliditate cronică.

Substratul morfofuncțional al durerii

În drumul său de la excitație nociceptivă la senzație și percepție, sensibilității dureroase i se descriu trei trepte care sunt parcurse în următoarea ordine:

- suprafața nociceptivă
- căile extra- și intranevraxiale ale durerii
- structurile nervoase centrale de integrare a informațiilor nociceptive.

Suprafața nociceptivă este caracterizată prin apariția la nivelul său a influxului nervos generat de către stimulul dureros. Principalii stimuli algogeni sunt:

- mecanici (presiune, vibrație, înțepătură, distensia și tracțiunea organelor interne);
- termici (pentru determinarea senzației dureroase fiind necesară o cantitate de energie calorică de 2000 de ori mai mare decât cea pentru senzația termică);
- chimici sau stimuli chemonociceptivi (bradikinine, substanța P, histamină, serotonină, H⁺, K⁺, ioni metalici, hipoxie, unele prostaglandine) – intervin în durerea ce însoțește fenomenele inflamatorii.

Recepția nociceptivă periferică se execută prin formațiuni receptoare specializate pentru a recepționa presiunea, tracțiunea, frigul, căldura și care declanșează fenomenul dureros, atunci când acțiunea stimulilor respectivi depășește anumite limite de intensitate.

Receptorii pentru durere (alogoceptorii sau nociceptorii) sunt reprezentați de receptori cutanați mecanici (Merkel, Meissner, Vater- Pacini) și termici (Krause și Ruffini), precum și de terminații nervoase libere, toate reprezentând

dendritele protoneuronilor situați în ganglionii spinali, sau în ganglionii vegetativi ai nervilor cranieni, pentru sensibilitatea dureroasă a capului.

Pragul de durere reprezintă cea mai scăzută intensitate a stimulului care poate provoca senzația dureroasă. Variațiile individuale ale pragului sensibilității dureroase sunt mari, reprezentând unul din criteriile de apreciere a comportamentului față de durere. Pragul de durere este influențat de natura personalității și de starea afectiv-emotională a individului (vezi reactivitatea).

Căile extra- și intranevraxiale ale durerii. De la receptorii periferici la structurile centrale, durerea este mediată prin fibre mielinizate de tip A- γ și A- δ , pentru structurile somatice superficiale, precum și de fibre de tip C, nemielinizate, pentru structurile somatice profunde, vase și viscere. Precizăm că fibrele A- α și A- β cu diametru mare nu mediază durerea ci conduc numai impulsuri proprioceptive și tactile.

Suprafața tegumentară a corpului este împărțită, după cum spuneam și la începutul descrierii schemei somatognozice, în zone topografice bine delimitate, denumite dermatoame. De aici fibrele aferente algoconductoare vor pătrunde în coarnele posterioare medulare pe calea nervilor rahidieni.

Căile intranevraxiale ale durerii sunt reprezentate de sistemul lemniscal și extralemniscal. *Sistemul lemniscal* (lemniscal medial – panglica Reil) este reprezentat de fibre mielinizate de calibru mare, cu conducere rapidă, ale căror deutoneuroni sunt situați în nucleul Goll și Burdach din bulb. *Sistemul extralemniscal* sau sistemul spinotalamic cuprinde două contingente de fibre diferite, grupate în calea spinotalamică laterală(neospinotalamică) și calea spinoreticulară (paleospinotalamică). Deutoneuronii săi sunt cantonați în cornul posterior medular.

Structurile nervoase centrale de integrare a informațiilor nociceptive, așa-zisul creier al durerii cuprind:

- *formațiunea reticulată a trunchiului cerebral* –sediul reacțiilor de orientare;
- *eșalonul talamo – hipotalamic* – sediul esențial al reacțiilor de stres, ce asigură reacții reflexe somatice cum ar fi reacția de fugă și reacții vegetative vasomotorii și secretorii (stimularea electrică intens nociceptivă a dinților a permis obținerea de activități evocate în sistemele de proiecție talamică, talamusul reprezentând centrul de integrare al durerii);
- *rinencefalul* (hipocamp, complex amigdalian) ce determină reacțiile emoționale și memorizatoare ale experienței dureroase;
- *neocortexul prefrontal* ce personalizează durerea și determină atitudinea afectivă, individuală caracteristică, generând reacțiile de adaptare spațio- temporale.

Aici, stimulii dolorigeni, ajunși sub forma codificată de pachete de potențiale de acțiune sunt decodificați, analizați și integrați ca *senzație dureroasă*.

Toate componentele afectivo – emoționale, ce dau coloratură durerii psihice, se realizează la nivelul scoarței emisferelor cerebrale.

Insensibilitatea la durere este cuprinsă într-un grup de anomalii congenitale caracterizate prin absență sau scăderea marcată a fibrelor amielinice, din sistemul nervos periferic. Insensibilitatea la durere se asociază, adeseori, cu insensibilitatea la temperatură și cu grade diferite de debilitate mintală.

Hiperpatia aparține grupului de reacții dureroase excesive, însoțită de o importantă componentă afectiv – emoțională și de reacții vasomotorii, datorate sumăției stimulilor generați de un focar lezional. Se produce hiperexcitabilitatea celulelor interneuronale, ceea ce permite producerea unei senzații dureroase disproporționate. Prototipul hiperpatiei prin leziuni extranevraxiale îl constituie cauzalgia.

Sindromul cauzalgic se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante și spontane de tip arsură (kausis = arsură), care apar după leziuni ale nervilor periferici și sunt agravate de stimuli emoționali, asociate cu modificări vasomotorii, secretorii și trofice.

Până la realizarea percepției dureroase intervin mecanisme mediatore și modulatoare, care în diferite etape extra- și intranevraxiale exercită acțiuni asupra excitației dureroase “princeps”. Acest control minuțios se exercită încă de la nivel medular, iar apoi, de către centrii superiori, care îndeplinesc rolul unor veritabile suite de “porți” modulatoare ale intensității mesajului dolorigen.

Controlul durerii este segmentar și central

“Teoria controlului de poartă” se bazează pe fenomenul de inhibiție presinaptică. Potrivit acestei teorii, la nivelul cornului posterior medular există un mecanism de “filtru biologic” de barieră, capabil să permită o creștere sau o scădere a impulsurilor dolorigene. Astfel, neuronii din substanța gelatinoasă Rolando, ar modula activitatea neuronilor bipolari în “T” (neuronii de origine ai tractului spinotalamic), prin acțiuni inhibitoare asupra acestora.

Acțiunea inhibitoare presinaptică a neuronilor din substanța gelatinoasă Rolando se datorează activării lor prin aferențele A- α și A- β (fibrele groase cu conducere rapidă ce blochează transmisia impulsurilor nociceptive vehiculate de fibrele A- δ și C). În cazul în care frecvența impulsurilor în aferențele A- δ și C crește, se inhibă neuronii substanței gelatinoase Rolando și este facilitată transmisia presinaptică, impulsurile trecând prin neuronii bipolari în “T” nefiltrate și necontrolate, spre etajele superioare, fiind favorizată astfel percepția dureroasă.

Fenomenele descrise se pot realiza deoarece stimulii nociceptivi traversează lent interneuronii intercalari ai cornului posterior, timp în care se

poate intervenii, înainte ca stimulii să atingă sinapsa medulară, reprezentată de neuronii "T".

Durerile zoosteriene se explică prin dispariția controlului inhibitor pre- și postsinaptic. În zona zoster, herpesul varicelei zoosteriene alterează parțial fibrele de tip A- δ ale nervului periferic, în favoarea fibrelor C, devenite majoritare. Transmiterea stimulilor algogeni pe calea fibrelor C produce hiperactivitatea neuronilor intermediari din coarnele posterioare cu dispariția controlului inhibitor pre- și postsinaptic (79).

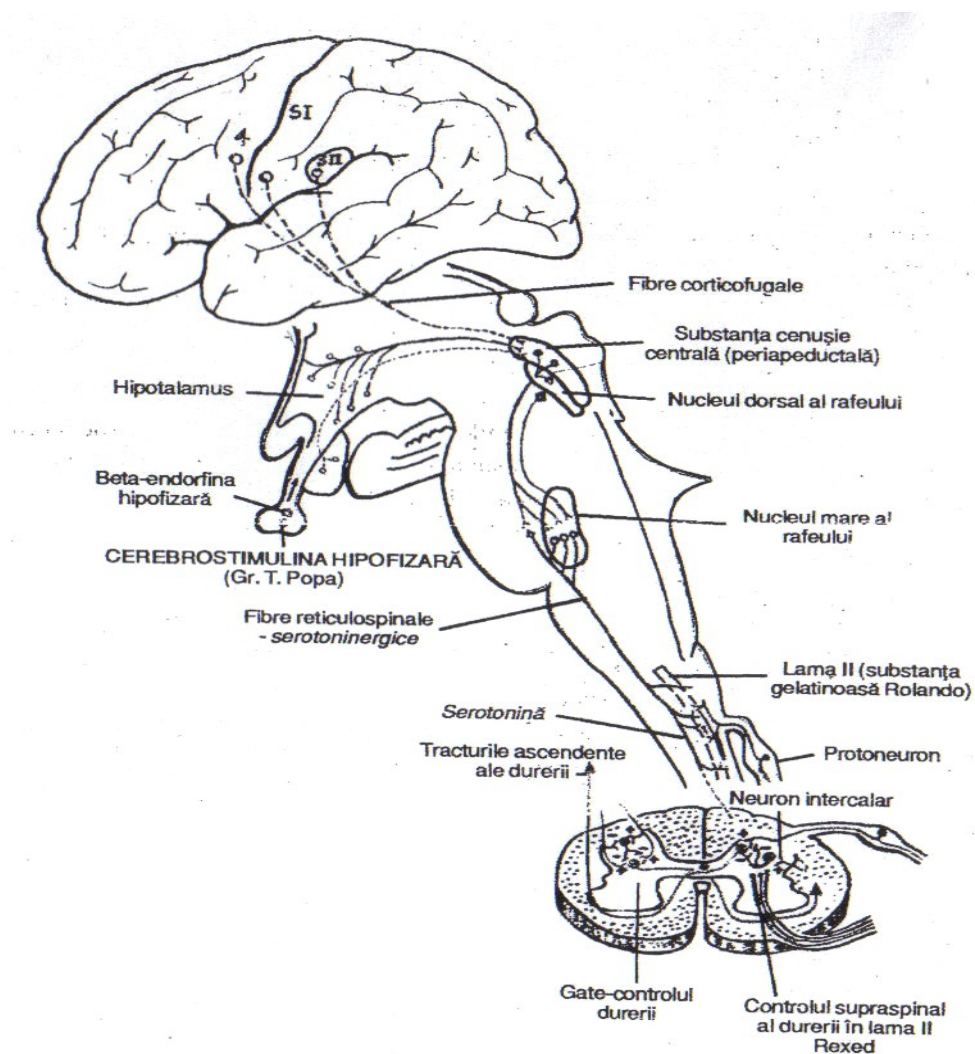


Fig. 18. Sistemul descendent de suspensie a durerii și gate-controlul durerii (dupa Ranga)

Controlul de poartă al durerii se exercită și prin protoneuronii căii lemniscale (Reil) care trimit influențe inhibitorii asupra deutoneuronilor căii extralemniscale spinotalamice. Panglica Reil trimite colaterale inhibitorii asupra substanței reticulate și asupra talamusului. Există și alte zone cu acțiune inhibitorie asupra mesajului dorigen, cum sunt locus caeruleus din punte, nucleii rafeului, substanța gri periapeductală și periventriculară, talamusul.

DUREREA OROFACIALĂ

În patologia orofacială, durerea ocupă un loc principal, fiind acompaniată de reacții afective importante din partea individului, care prin ele însele exacerbează senzația dureroasă. Combaterea durerii este o problemă terapeutică primordială a acestei patologii.

Inervația senzitivă a sistemului orofacial este asigurată aproape în totalitate de nervul trigemen, cu cele trei ramuri ale sale: nervul oftamic, nervul maxilar superior și nervul mandibular. Majoritatea fibrelor senzitive din acești nervi își au originea în neuronii pseudounipolari din ganglionul lui Gasser, omolog al ganglionilor spinali, situat pe rădăcina senzitivă a trigemenului. O parte a fibrelor senzitive și anume cele care inervează proprioceptorii mușchilor masticatori și o parte din mecanoreceptorii periodontali și gingivali, au corpul neuronal situat în ganglionul mezencefalic al trigemenului și constituie rădăcina mezencefalică a trigemenului. Fibrele sensibilității dureroase ocupă partea inferioară a nucleului (după Kerr din Meyer).

Fibrele rădăcinii senzitive conduc impulsurile din partea anterioară a pielii capului, din pielea frunții și feței, cu excepția unei arii corespunzătoare marginii inferioare a mandibulei, a mucoasei bucale, a mucoasei limbii în cele 2/3 anterioare, a mucoasei nazale, a corneei și conjunctivitei. Prelungirile celulelor ganglionului Gasser intră în punte și se împart într-un grup ascendent și unul descendent. Primul conduce impulsuri ale sensibilității tactile și se termină în nucleul senzitiv principal al trigemenului, situat în punte (omolog al nucleilor Goll și Burdach din bulb, pentru sensibilitatea generală). Axonii neuronilor din nucleul principal alcătuiesc *lemniscul trigeminal*, care se îndreaptă spre talamus împreună cu lemniscul medial. Al doilea, grupul de fibre descendente formează tractul bulbospinal al nervului trigemen, coboară prin punte și bulb până la nivelul celui de-al doilea neuron cervical. Conduc sensibilitatea termică și dureroasă din întreaga arie trigeminală. Tractul spinal al trigemenului se micșorează treptat, terminându-se în nucleul spinal al trigemenului. La inervația senzitivă a sistemului orofacial contribuie și nervul facial și glosofaringian.

Etiopatogeneza durerii orofaciale

Durerea dentară. Nervii dentali pătrund în dinți prin orificiul apexian și urcă în pulpa dentară sub formă de fascicule mari. Un număr redus de fibre se

îndreaptă spre stratul odontoblastic al rădăcinii și, numai ocazional, fibrele se divid în pulpa radiculară. În camera pulpară, fibrele nervoase se răspândesc către bolta și pereții camerei, unde își schimbă cursul și se divid repetat în zona acelulară a lui Weil. În partea coronară a pulpei, subodontoblastic, se formează un plex care cuprinde atât fibre mielinice cât și amielinice și care nu începe înainte de regiunea cervicală, denumit plexul lui Rasckow. La acest nivel s-au pus în evidență și fibre vegetative, care pot fi asociate cu vasele de sânge din pulpă.

Din plexul Raschkow iau naștere fibre amielinice care pătrund în canaliculele dentinare, însoțind prelungirea odontoblastică – fibrele Tomes. Ele reprezintă sistemul de informare al centrilor superiori despre starea de echilibru sau dezechilibru din pulpa dentară.

Fibrele mielinice pulpare nu au o specializare pentru perceperea diferiților excitanți, astfel că atât excitațiile mecanice cât și cele termice, chimice, electrice ce acționează brutal asupra dintelui sunt percepute ca durere.

Hipersensibilitatea dentară este fenomenul dureros ce apare la nivelul unui dinte ca urmare a expunerii directe a terminațiilor nervoase din canaliculele dentinare acțiunii agenților din cavitatea bucală ce au periclitat integritatea dintelui (șlefuiți de bonturi, fracturi coronare, carii dentare, preparare de cavitati, gingivectomii etc.). Durerea este provocată de agenți termici (rece), excitanți chimici (dulce și acru) și excitanți electrici.

Hiperstezia dentară este fenomenul dureros ce apare datorită modificărilor metabolice, biochimice, de receptivitate și conductibilitate a fibrelor nervoase din canaliculele dentinare. Apare sub acțiunea unor *factori locali* (strat subțire de smalț, dinți abrazați cu dentina descoperită, cavități preparate și neprotejate prin pansamente, locuri retentive dentare cu placă bacteriană) sau a unor *factori generali* (convalescenți, anemii, avitaminoza B și C, sarcină, fatigabilitate fizică și psihică). Acești factori produc modificări biochimice la nivelul fibrelor nervoase ca urmare a acumulării în pulpa dentară a unor compuși toxici rezultați din tulburările metabolice generale care provoacă o dereglare a conductibilității însoțită și de o scădere a pragului de excitabilitate.

Durerea are o coloratură afectiv-emoțională disproporționată, are tendință la agravare, deoarece pacientul evită să mănânce pe hemiarca unde se găsește dintele afectat, evită periajul, determinând acumularea de resturi alimentare și formarea plăcii dentare bacteriene care, prin fermentație, autoîntreține, în cerc vicios, agravarea proceselor metabolice nervoase.

Durerea de origine vasculară este o durere profundă care poate rezulta prin leziuni ale vaselor sau țesutului perivascular. Astăzi, vasele de sânge se consideră a fi dotate cu chemoreceptori sensibili la substanțele producătoare de durere ca bradikinina, histamina, serotonina și altele. Durerea pulpară în mare parte ar putea fi de origine vasculară. S-a arătat că o creștere

anormală a cantității de lichid din pulpă, prin procese inflamatorii sau în mod reflex, poate produce durere.

Durere de origine salivară. Durere profundă în regiunea orofacială mai poate fi cauzată de leziunile glandelor salivare, mai cu seamă de formarea sialoliților. Mai frecvent este afectată glanda submandibulară și durerea apare în cursul alimentației. În declanșarea durerii un rol important îl joacă distensia sistemului canalicular de către salivă secretată ca urmare a stimulului alimentar și care nu poate fi evacuată datorită obstrucției prin sialolit, dar nu se poate preciza dacă țesutul sensibil este capsula, stroma sau țesutul glandular însuși.

Durerea musculară. Durerea facială se poate instala în urma spasmului, ischemiei, inflamației, rupturii sau altor perturbări ale musculaturii maxilarelor, ale tendoanelor, ligamentelor sau periostului aparatului dentomaxilar și articulației temporomandibulare. Periostul este cel mai sensibil țesut dintre aceste structuri.

Contrația musculară spontană este cea mai comună cauză a durerii faciale. Durerea de acest tip are un caracter profund, surd și este dificil de localizat, cu tendința de a iradia în regiunea orofacială. În determinarea durerii musculare, se crede că joacă un rol important hipoxia, scăderea pH-ului, acumularea de K⁺ și histamina.

Adesea, apare un cerc vicios care poate accentua fenomenele: durerea musculară determină contracția reflexă susținută a mușchiului care accentuează ischemia și duce la creșterea durerii.

Substanțe chimice implicate în sistemele de percepere și control al durerii

Mediatorii chimici ai durerii. Receptorii pentru durere sunt sensibili la modificările chimice ale ambianței, adică fac parte din categoria chemoceptorilor. Actualmente, se consideră că există două tipuri de nociceptori: mecanonociceptori și chemonociceptori. Durerea, datorită proceselor inflamatorii, este, în mod aproape sigur, determinată prin stimularea chemonociceptorilor, pe când alte tipuri de durere s-ar produce prin activarea ambelor categorii de nociceptori.

Pentru ca o substanță să poată fi considerată ca mediator a durerii, trebuie să îndeplinească anumite condiții și anume:

- să se elibereze sau să se formeze local în toate țesuturile, ca urmare a inflamației sau leziunilor mecanice, termice sau de altă natură;
- să se poată preveni durerea prin împiedicarea formării mediatorului sau prin antagoniști specifici;
- să producă durere la aplicarea experimentală pe nociceptori.

Mediatorii trebuie deci să se poată forma rapid din precursori inactivi sau să se poată elibera din depozite tisulare și să aibă un timp scurt de înjumătățire. Dintre substanțele producătoare de durere, aminele biogene, histamina și

serotonina (SHT) și polipeptidul bradikinină se eliberează rapid, ca urmare a unor stimuli nocivi, au un caracter ubiquitar și cauzează durere în doze mici. Dintre prostaglandine, cea mai eficientă sub raportul potențării durerii este PGE₂. Dovezi imunohistochimice și electrofiziologice sugerează că rolul de mediator la nivelul primei sinapse a căilor sensibilității dureroase ar fi îndeplinit de substanța P.

Modulatorii sensibilității dureroase. Sub denumirea de opioide endogene sunt cuprinse trei grupe de peptide: enkefaline, endorfine și dimorfine. Acestea reprezintă un mijloc fiziologic de protecție față de durere, de unde și denumirea de “morfine naturale”.

Substanțele endorfinice se fixează pe receptori, în special μ , dar și κ , σ , δ și deprimă transmisia informației senzitive asociate durerii și emoțiilor. Acțiunea se exercită, probabil, atât presinaptic cât și postsinaptic și constă în inhibarea eliberării mediatorilor chimici implicați în transmisia senzației dureroase, îndeosebi substanța P.

ȘOCUL

Generalități

Interpretarea conceptului de "șoc" a suferit de-a lungul timpului numeroase transformări. La început șocul avea semnificația unei stări clinice concretizate prin hipotensiune arterială și o epuizare funcțională globală a organismului.

În prezent se consideră că șocul este: insuficiența circulatorie, care amenință viața, cu reducerea critică a perfuziei organelor și alterări consecutive hipoxic-metabolice ale funcției celulare .

Stările de șoc sunt fenomene biologice în care există leziuni celulare organice multiple determinate prin reacții nespecifice, neadecvate ale mecanismelor complexe cibernetice ale organismului în vederea păstrării homeostaziei față de agresiune.

Termenii cei mai frecvent folosiți față de care șocul trebuie delimitat sunt: sincopa, lipotimia, coma și colapsul.

Sincopa apare datorită unui flux sanguin cerebral insuficient și constă dintr-o suspendare temporară a conștienței, cu oprirea circulației și a respirației, cu prăbușire tensională și a pulsului. Cauzele cele mai frecvente de sincopă sunt: tulburări de ritm cardiac, embolia pulmonară, iritația sinusului carotidian. La șocați se întâlnesc numeroase cauze care pot provoca sincope, în special în starea sincopală de debut. Pierderea totală a conștienței nu caracterizează șocul. Inițial, pentru sincopă au fost utilizați termenii de șoc neurogen și șoc primar, la fel de inutili pe cât de inexacti.

Lipotimia constă dintr-o pierdere fugace și incompletă a conștienței, însoțită și de o cedare a tonusului vascular. Scăderea presiunii arteriale s-ar datora dilatării bruște a vaselor musculare ale membrilor inferioare și este urmată imediat de bradicardie, transpirații reci, tegumente palide, pierderea conștienței.

Coma constă dintr-o pierdere parțială sau totală a conștienței, cu păstrarea inițială a funcțiilor vegetative și diminuarea sau dispariția funcțiilor de relație. În afară de leziunile primitive ale creierului, coma poate apare și în tulburările metabolismului energetic cerebral, produse de hipoxie, endotoxine, dezechilibre electrolitice, acidoză, cauze întâlnite în stadiile finale ale șocului. În stadiul tardiv al șocului poate apare coma.

Colapsul este definit drept o entitate patologică ce prezintă cauze intrinseci, spre deosebire de șoc ce apare după o agresiune exterioară. De obicei termenul de colaps sugerează micșorarea bruscă a unei cavități sau a unui lumen până la eventuala alipire a pereților acestora, cum se întâmplă la alveolele pulmonare sau la ventriculii cerebrali. În privința arborelui vascular se consideră colaps atât la scăderea conținutului – colaps vascular hematogen – cât și dilatarea bruscă a patului vascular – colaps vasomotor.

Colapsul și șocul sunt două forme clinice distincte, cu rădăcini fiziopatologice și principii terapeutice aproape întotdeauna contradictorii. Colapsul definește numai o tulburare hemodinamică pură, în general apărută prin vasodilatație. Șocul definește o tulburare hemodinamică bazată pe vasoconstricție, antrenând o deplasare volemică ce generează obligatoriu și o etapă celulară dismetabolică (22).

ETIOLOGIE. CLASIFICAREA AGENȚILOR ȘOCOGENI

Șocul este o stare patologică de amploare și de durată, instalată ca urmare a unei agresiuni șocogene asupra organismului. În acest conflict dintre factorul șocogen și organism, ultimul poate fi distrus, sau poate supraviețui prin reechilibrarea spontană sau asistată a funcțiilor sale vitale. Cele două alternative sunt condiționate de trei factori: agentul agresor generator de șoc, organismul șocat cu toate caracteristicile sale reactive și elementele de terapeutică.

Agentul agresor produce o leziune asupra organismului. Dacă la început leziunea este localizată și are particularitatea agentului etiologic, ulterior, prin răsunsetul ei sistemic, specificitatea etiologică dispăre, iar întregul cortegiu al modificărilor reacționale capătă o coloratură nespecifică.

Agenții etiologici au fost împărțiți de unii autori în 4 grupe

Fizico-mecanici:	Mecanici (traumatisme), termici (combustie, hipertermie), radiații ionizante
Chimici:	Droguri supradozate, diverse substanțe
Biologici:	Bacterii, virusuri
Psihici:	Stresul psihic

Tabelul nr.2. Clasificarea agenților etiologici agresivi

Ca să devină șocogeni, acești agenți lezionali trebuie să aibă o anumită intensitate și durată de acțiune, pentru a putea atinge "pragul de șoc" (hemoragii peste 25% din volumul sanguin, combustii peste 15%, etc.).

STADIILE ȘOCULUI

Șocul evoluează în stadii care uneori se succed cu rapiditate mare. În toate fazele în absența tratamentului medical evoluția se face spre deces. Intervenția medicului poate salva pacientul doar în primele 2 stadii-reversibil.

Daca bolnavul ajunge în stadiul ireversibil evoluția este spre exitus indiferent de măsurile terapeutice. De aceea succesul terapeutic este condiționat de surprinderea bolnavului într-o fază precoce.

Schematic șocul evoluează în trei faze:

1. **Stadiul precoce** (hipotensiune compensată).

Șocul este reversibil prin:

- tratarea cauzei;
- măsuri de terapie intensivă;
- reechilibrare hidrică, electrolitică și acidobazică

Caracteristici:

- tensiunea arterială se menține la valori acceptabile;
- cordul și sistemul nervos central (SNC) sunt irigate corespunzător;
- apare insuficiența renală acută (IRA) funcțională.

2. **Stadiul de hipoperfuzie tisulară generalizată.**

Mortalitatea este foarte mare chiar dacă tratamentul este corect urmat.

Caracteristici:

- decompensarea acidozei metabolice;
- vasoplegia din microcirculație scade întoarcerea venoasă cardiacă și debitul cardiac;
- hipotensiunea duce la ischemia țesuturilor protejate, cord și sistem nervos.

3. **Stadiul ireversibil.**

Pacientul nu mai poate fi salvat.

La modificările din stadiile precedente se adaugă:

- fenomenele de coagulare intravasculară diseminată (CID);
- necrozele în organele interne;
- microscopic de observat leziuni ale membranelor celulare, mitocondriale și ale lizozomilor;
- metabolic apar acidoza gravă și hipoglicemia.

Această fază corespunde cu sindromul de insuficiență organică multiplă (MSOF) și asociază: hipotensiune, hemoragii tegumentare și mucoase, detresă respiratorie, IRA organică, Insuficiență cardiacă și hepatică.

CLASIFICAREA ȘOCULUI

Șocul se poate prezenta sub diverse aspecte ca urmare a reacției nespecifice declanșată de agenții agresori. În funcție de interesarea volumului sanguin circulant inițial (volemia la debutul șocului) se descriu:

a) ȘOC HIPOVOLEMIC (volemia inițială mai mică de 50 ml/kgcorp)

-șoc hemoragic

-șocul din deshidratări

-șocul din plasmexodii

b) ȘOC NORMOVOLEMIC(volemia inițială este normală)

-șocul neurogen

-șocul anafilactic

În funcție de cazurile ce determină perfuzarea anormală a țesuturilor, șocul este de mai multe tipuri:

A) ȘOCUL HIPOVOLEMIC

a) hemoragie

b) deshidratare și depleție sodică:

-vărsături și diaree (ocluzie intestinală, stenoză pilorică, holeră, diaree acută)

-acidoză diabetică

-boala Addison

-diabet insipid

-diuretice în exces

-căldura excesivă

B) ȘOCUL CARDIOGEN

a) Miopatic -infarct miocardic acut

-cardiomiopatie dilatativă

b) Mecanic-insuficiență mitrală

-defect septal ventricular

-anevrism ventricular

-obstrucționarea tractului de ejecție a ventriculului stâng (stenoza aortică, cardiomiopatie dilatativă)

c) Aritmic

C). ȘOCUL OBSTRUCTIV EXTRACARDIAC

-tamponada cardiacă

-embolism pulmonar

-hipertensiunea pulmonară severă primară

D). ȘOCUL DE DISTRIBUȚIE

-șocul septic

-produse toxice (supradoză de medicamente)

- anafilaxia

- șocul neurogen

- șocul endocrinologic

Din punct de vedere al evoluției se descriu 2 tipuri de șoc:

a) ȘOCUL REVERSIBIL - are 3 faze:

Șoc reversibil precoce –cu tensiune arterială normală, vasoconstricție în microcirculație (paloare și oligurie) și hipoxie celulară.

Șoc reversibil tardiv –cu tensiune arterială scăzută, vasodilatație și stază în microcirculație, sechestrarea sângelui în organe.

Șoc reversibil refractar- tensiunea arterială este mai scăzută, apar fenomene de *sludge* în microcirculație, hipoxia se accentuează, se produc insuficiențe de organ și acidoza devine sistemică; apare infecția cu germeni gram negativi datorită tulburărilor de permeabilitate ale membranei intestinale.

b) ȘOCUL IREVERSIBIL caracterizat prin prăbușirea tensiunii arteriale, tulburări circulatorii grave, alterări celulare. Apare autodigestia celulară iar apariția zonelor de necroză prefigurează moartea întregului organism .

FIZIOPATOLOGIA ȘOCULUI

În funcție de intensitatea agresiunii și potențialul de răspuns al organismului se descriu două stadii mari ale șocului:

I *Stadiul funcțional* – care cuprinde la rândul său:

1. perioadă compensată – reprezintă timpul care se scurge de la începutul acțiunii agentului patogen până la instalarea formei clinice manifeste.
2. perioadă decompensată – fenomenele hemodinamice se intrică cu cele metabolice, rezultând o proastă irigare tisulară.
3. perioadă de recuperare.

II. *Stadiul lezional* – reprezintă un stadiu ireversibil, caracterizat prin grave tulburări circulatorii, anoxie, acidoză, alterări celulare profunde.

Indiferent de particularitățile etiopatogenice care caracterizează diferitele forme de șoc, tulburările pot fi clasificate în: hemodinamice, metabolice și viscerale în șoc (ficat, rinichi, plămâni, inimă, creier).

Modificări hemodinamice în șoc

Modificările hemodinamice se traduc prin reacții de adaptare a circulației periferice și a activității cordului.

a) **Adaptarea circulației periferice în șoc** se face prin: diminuarea volumului patului vascular și creșterea volumului sanguin circulant, ambele procese ineficiente în cazul evoluției spre șoc.

Diminuarea volumului patului vascular se realizează prin: vasoconstricție și scurtcircuitarea teritoriilor capilare și trecerea sângelui prin șunturile arterio-venoase.

Trauma declanșează eliberarea de catecolamine, care prin vasoconstricția din diferite organe și sisteme determină centralizarea circulației în scopul menținerii fluxului sanguin cerebral și miocardic în limitele funcționalității în dauna organelor digestive, rinichilor și pielii.

Creșterea volumului sanguin circulant se realizează prin două mecanisme: unul rapid, prin mobilizarea sângelui din depozite (plexurile dermice, sistemul portal splenic și reducerea fluxului sangvin al viscerelor) și unul mai lent, prin trecerea lichidelor din spațiul interstițial.

b) **Adaptarea activității cordului în șoc.** Datorită descărcării catecolaminice masive apar efecte inotrope și cronotrope pozitive manifestate prin creșterea forței de contracție a miocardului și prin creșterea frecvenței cardiace (tahicardie) și presiune arterială normală sau chiar crescută.

MICROCIRCULAȚIA ÎN ȘOC

Tulburările de perfuzie tisulară, începute în prima fază, se accentuează pe măsura trecerii timpului. În centrul acestora se află tulburarea circulației capilare.

În mod normal sângele poate ajunge din arteriole în venule prin următoarele căi:

- prin metaarteriolă-capilar-venulă, cale solicitată în perioadele de activitate intensă a țesuturilor. Se asigură astfel un aport corespunzător de oxigen și substanțe nutritive la nivel tisular, precum și îndepărtarea eficientă a metaboliților rezultați din activitatea celulară;
- prin canalul arteriolo-venular, cale ce scurtcircuitează complet metaarteriola și capilarul.

Trecerea prin una din aceste căi este consecința variației de tonus a musculaturii netede din pereții arteriolari, metaarteriolari și venulari precum și a sfincterelor precapilare sau a șuntului arteriolo-venular. În condiții fiziologice, la capătul arterial al capilarului presiunea hidrostatică este superioară presiunii oncotice a plasmei și presiunii lichidului interstițial. Datorită acestei diferențe de presiune se crează un curent lichidian ce merge dinspre capilare spre lichidul interstițial antrenând cu el oxigenul și substanțele nutritive. La capătul venos al capilarului presiunea oncotică a sângelui fiind superioară, atrage un curent lichidian interstițial iar capilarul, la acest nivel, debarasează lichidul interstițial de bioxidul de carbon și de produșii de metabolism inutilizabili .

Deschiderea și închiderea capilarelor se face în raport cu secreția de histamină a mastocitelor: la un anumit grad de hipoxie, mastocitele se degranulează și eliberează histamină care, datorită faptului că mediatorul este degradat pe loc și nu trece în circulația sanguină, deschide doar capătul arteriolar al capilarului. Deschiderea sfincterului precapilar favorizează pătrunderea sângelui cu oxigen într-un teritoriu care a suferit fenomenul de staza. Aprovizionate cu oxigen, mastocitele încetează secreția de histamină și capilarul se închide.

Mastocitele activează răspunsul inflamator prin două căi:

a) degranulare

b) sinteză de mediatori

a) prin degranulare, mastocitele eliberează mediatori preformați, ce se găsesc în granule: histamina, factorul chemotactic pentru neutrofile, factorul chemotactic pentru eozinofile. Acești mediatori sunt eliberați într-un timp foarte

scurt (secunde) și își exercită imediat efectele lor. Degranularea este stimulată de:

- acțiunea agenților fizici (căldură, traumatisme mecanice, raze U.V., raze X)

- acțiunea agenților chimici (toxine, otrăvuri: șarpe, albine, enzime tisulare)

- acțiunea unor compuși imunologici (IgE, activarea complementului)

Histamina este o amină vasoactivă, care induce constricția mușchilor netezi din pereții vaselor mari, dilatarea venulelor postcapilare, rețracția celulelor endoteliale ce căptușesc peretele capilarelor (cu apariția unor spații intercelulare numite GAP-uri). Acestea au ca efect: creșterea fluxului sanguin în microcirculație și creșterea permeabilității capilare.

b) Mastocitele sintetizează prostaglandine și leucotriene.

Leucotrienele (slow reacting substances of anafilaxis SRSA) produc efecte similare cu histamina: contracția mușchilor netezi, creșterea permeabilității vasculare, efect chemotactic asupra neutrofilelor și eozinofilelor. Leucotrienele sunt produse dintr-o fracțiune lipidică, acidul arahidonic, eliberat din membrana mastocitelor de o fosfolipază intracelulară care acționează pe membrana fosfolipidică.

Leucotrienele au efecte mai lente dar de mai lungă durată decât histamina care acționează rapid la debutul procesului inflamator. Leucotrienele par a fi active în fazele tardive ale reacției inflamatorii.

Prostaglandinele produc creșterea permeabilității vasculare și au efect chemotactic pentru neutrofile. Ele au un rol important în producerea durerii. Sunt lanțuri lungi de acizi grași nesaturați rezultați din acid arahidonic sub acțiunea enzimei ciclooxygenază.

Prostaglandinele sunt clasificate în funcție de structură în mai multe grupe: E,A,F și B. PGE1 și PGE2 produc creșterea permeabilității vasculare și contracția mușchilor netezi, acționând direct pe venulele postcapilare.

Insuficiența perfuzie capilară agravează progresiv hipoxia celulară iar mastocitele pericapilare eliberează histamină (prin procesul de degranulare mastocitară). În condiții patologice, descărcarea catecolaminelor produce constricția arteriolei, metaarteriolei, a sfincterului precapilar (arteriolar) și postcapilar (venular) și deschide anastomozele arterio-venoase. Diminuarea debitului arteriolar și șuntarea patului capilar provoacă hipoxia tisulară.

Hipoxia prelungită face ca metabolismul aerob să devină anaerob. Se accentuează producerea de acid lactic și cu timpul activitatea unor enzime devine incompatibilă cu gradul acidozei. Între timp, sub influența acumulării în țesuturile ischemiate a unor diverși produși ai metabolismului intermediar, a pH-ului acid și a unor cantități crescute de histamină (prin degranularea mastocitelor), efectul vasoconstrictor al catecolaminelor va fi contracarat la nivel arteriolar dar se va menține la nivel venular (se va deschide sfincterul precapilar dar sfincterul postcapilar ramane închis). Consecința cedării zăvorului arterial

Înainte de cel venular este că sângele va pătrunde în capilarele cu permeabilitate crescută (indusă prin eliberarea histaminei) dar nu va putea drena spre sectorul venos (faza de atonie a șocului).

În acest moment rezultă o creștere brutală a presiunii intracapilare și datorită acestei adevărate „lovituri de berbec” asupra peretelui capilar, deja fragilizat prin stază și efectele histaminei asupra celulelor endoteliale, este favorizată plasmexodia și este provocată o adevărată „hemoragie” intratisulară, prin efracția peretelui capilar (favorizată de prezența spațiilor intercelulare-GAP-uri).

Modificările hemodinamice care duc la încetinirea circulației capilare, împreună cu tulburările metabolice consecutive, stau la originea stazei intracapilare care favorizează apariția de trombi în microcirculație. Această coagulare diseminată este responsabilă de apariția necrozelor celulare iar întinderea acestor tulburări condiționează suprimarea funcțională sau chiar supraviețuirea organului, eventual moartea întregului organism .

TULBURĂRI METABOLICE ÎN ȘOC

Metabolismul protidic în șoc

Hormonii de stres au efect catabolizant și asupra metabolismului protidic. În șoc predomină proteoliza, manifestată printr-un bilanț azotat negativ cu eliminări urinare de azot mai mari decât aportul alimentar.

În stadiile avansate ale șocului ficatul este afectat și aminoacizii nu mai sunt utilizați pentru proteosinteze și gluconeogeneză. Aminoacidemia crește. Unii aminoacizi plasmatici sunt catabolizați prin decarboxilare și transformăți în amine vasoactive cu rol defavorabil. De exemplu histidina se transformă în histamină, iar triptamina în serotonină.

Când se instalează insuficiența renală acută în sânge se acumulează produșii de catabolism proteic: uree, creatinină, acid uric.

Metabolismul glucidic în șoc

Inițial apare prin acțiunea hormonilor de stres: catecolamine, glucocorticoizi, glucagon, toroxină. Astfel crește disponibilul de glucoză la nivel tisular.

Glizoliza se oprește la acidul lactic și apare acidoza metabolică, atunci când apare hipoxia tisulară. Acidoza decompensată afectează procesele energetice celulare și inhibă enzimele glicolizei anaerobe, Este grav afectată producția de energie la nivel celular.

Tardiv în evoluția șocului apare hipoglicemia prin epuizarea rezervelor hepatice de glicogen și prin inhibarea gluconeogenezei hepatice. Hipoglicemia afectează în primul rând SNC care depinde exclusiv de glucoză pentru producția de energie. Hipoglicemia reprezintă unul din factorii care arată că bolnavul a ajuns în faza ireversibilă a șocului.

Metabolismul lipidic în șoc

Încă din fazele inițiale ale șocului apare hiperlipemia prin mobilizarea acizilor grași în țesutul adipos deoarece hormonii de stres, în special catecolaminele, stimulează triglicerid-lipaza.

Acizii grași reprezintă un substrat energetic important pentru multe țesuturi, în special pentru mușchi, rinichi și miocard. O mare parte din acizii grași sunt captați de ficat și eliberați în plasmă. La nivel hepatic, ei sunt oxidați, folosiți pentru resinteza de trigliceride sau transformați în corpi cetonici.

Glicerolul este catabolizat în special de ficat, care posedă glicerol-kinază foarte activă. Glicerolul este oxidat pentru producția de ATP sau folosit pentru gluconeogeneză.

În fazele avansate ale șocului hipoxia tisulară afectează și metabolismul lipidic: scade utilizarea tisulară a lipidelor. În plasmă cresc lipemia și acizii grași; la nivel hepatic scad oxidările și hepatocitele se încarcă cu trigliceride și acizi grași. Se produce încărcarea grasă a ficatului; scade sinteza hepatică de apoproteine și consecutiv apar tulburări în metabolismul lipoproteinelor.

În paralel la nivelul țesuturilor în suferință se activează PLA₂ care depinde acidul arahidonic din fosfolipidele membranare. Din acidul arahidonic se produc lipidele biologic active, care intervin și în procesul inflamator. Cele mai importante sunt: PGA₂, PGD₂ și PGE₂ cu efecte în principal vasodilatator și antiagregant plachetar; PGI₂, numită și prostaciclina, cu efect vasoconstrictor și antiagregant plachetar; TxA₂ stimulează agregarea plachetară și are efect bronhoconstrictor și vasoconstrictor. În șoc predomină sinteza de TxA₂ față de PGI₂ și este stimulată agregarea plachetară.

Tulburări hidroelectrolitice

Rezultă din modificarea raporturilor dintre aport și eliminare și din modificarea raporturilor intercompartimentale: vascular, interstițial, intracelular.

În condiții postagresive se descarcă ADH în cantități crescute, iar bilanțul hidric, în urma efectului antidiuretic și al eliberării unei cantități însemnate de apă endogenă metabolică, va fi pozitiv. Dacă survin concomitent pierderi lichidiene sub formă de sânge, plasmă sau lichide electrolitice (vărsături,

diaree), atunci cu toate că bilanțul hidric tinde să fie pozitiv, volemia și apa din interstițiu și din sectorul celular va diminua corespunzător pierderilor.

Electroliții prezintă modificări importante în cele două sectoare. Raporturile dintre K^+ intracelular / K^+ extracelular și Na^+ intracelular / Na^+ extracelular depind de buna funcționare a pompelor de Na^+ și K^+ , care sunt afectate în șoc. Se produce ieșirea spre interstițiu a K^+ și intrarea Na^+ în celulă, *fenomen de transmineralizare*. Deși prin secreția de aldosteron Na^+ este economisit la maximum, concentrația sa extracelulară scade datorită fenomenului de transmineralizare pe de o parte, dar și datorită retenției sale în țesuturile lezate. Hiponatremia este constantă în șoc, deși nu atinge niveluri periculoase .

Potasiul crește în lichidele extracelulare și se va elimina prin urină în cantități importante. În caz de insuficiență renală se poate ajunge ușor la fenomene de hiperpotasemie (peste 5,5 mEq/l), pericolul major fiind fibrilația ventriculară, care apare la o potasemie de peste 7 mEq/l.

Echilibrul acido-bazic

În condițiile unui metabolism predominant anaerob se produc cantități mari de acizi nevolatili, în special acid piruvic și acid lactic. Acidoza metabolică se complică ulterior și cu o acidoză respiratorie, când eliminările pulmonare vor fi diminuate (prin hipoventilație).

Acidoza stimulează eliberarea de catecolamine, fapt ce agravează și mai mult tulburările hemodinamice existente, scade forța de contracție a miocardului și crește tendința deja existentă de sludge eritocitar și CID. În felul acesta se constituie un periculos cerc vicios care imprimă șocului un caracter de ireversibilitate.

TULBURĂRI VISCERALE ÎN ȘOC

În evoluția șocului suferința anumitor organe se produce într-o anumită ordine, unele organe fiind relativ protejate (organele vitale: creierul și inima) iar altele sunt rapid sacrificate prin vasoconstricție (intestinul, ficatul, rinichiul, plămânul).

Tubul digestiv poate fi interesat direct sau leziunile sunt consecința hipoxiei accentuate. Afectarea gastrică se traduce prin ulcerul de stres, explicat prin: descărcări masive de glucocorticoizi, scăderea cantitativă și/sau calitativă a mucinei, hiperaciditate relativă, la care se adaugă fenomenele de CID. Afectarea intestinală se traduce prin alterări ale mucoasei care devine permeabilă pentru agenții toxici, toxinele bacteriilor gram negative și pentru enzimele proteolitice.

Ficatul este suprasolicitat chiar din primele faze ale șocului. Datorită hipoxiei este afectată activitatea metabolică și funcțională de detoxifiere, fapt ce duce la acumularea de acizi organici ce vor amplifica acidoza metabolică.

Se produce glicogenoliză, hiperglicemie, hiperpotasemie, apoi hipoglicemie, prin epuizarea glicogenului.

Rinichiul nu beneficiază de circulație preferențială în șoc. Când presiunea arterială scade sub 70 mmHg iar în microcirculație există vasoconstricție se produce o reducere importantă a filtratului glomerular. Cu excepția șocului post-transfuzional și a sindromului de strivire, care provoacă leziuni directe intrarenale, celelalte forme de șoc afectează rinichiul printr-un mecanism de insuficiență prerenală, consecutiv tulburărilor hemodinamice (scăderea volemiei, de exemplu în șocul hemoragic).

Plămânul de șoc este caracterizat prin triada: oxigenare insuficientă a sângelui, creșterea rezistenței pulmonare, edem interstițial pulmonar.

Inima, implicată primar în șocul cardiogen, este inițial relativ puțin afectată în șocul hipovolemic, dacă hipotensiunea nu este marcată (nu a scăzut sub 70-80 mmHg), fluxul coronarian menținându-se în limite acceptabile datorită autoreglării circulației coronariene. Dacă hipotensiunea se menține o perioadă mai îndelungată, apar din diverse zone substanțe toxice care deprimă contractilitatea miocardică, dar hipotensiunea sistemică, tahicardia, diminuarea diastolei, determină cu timpul diminuarea fluxului coronarian, iar irigația preferențială încetează.

În etapele finale ale șocului apare decompensarea hemodinamică în care coexistă insuficiența cardiacă (debit cardiac scăzut, presiune venoasă centrală crescută), tulburări de ritm (datorită hipoxiei miocardice), hipotensiune severă, distribuția vicioasă a volumului și a fluxului sanguin.

Creierul dispune de un sistem de autoreglare (zonele barosensibile ale cârjei aortice și sinusului carotidian) ce menține circulația cerebrală dacă tensiunea arterială nu scade sub 50-60 mmHg (22).

Afectarea celulară în șoc

Calea comună a tuturor formelor de șoc este perturbarea metabolismului celular și realizarea conceptului complex de „celulă de șoc”. În șocul cardiogen debitul cardiac ($DC = FC \times VS$, unde DC=debit cardiac, FC=frecvența cardiacă și VS=volumul sistolic) scade în așa măsură încât nu poate asigura necesarul minim de oxigen la nivel celular. În șocul hipovolemic necesarul de oxigen la nivel celular scade datorită numărului redus de eritrocite sau scăderii volumului sanguin circulant.

În șocurile neurogene, anafilactice și septice prăbușirea rezistenței vasculare sistemice face ca perfuzia capilară să fie atât de scăzută încât oxigenarea celulară este profund perturbată. În șocul septic hipoxia este agravată de febră, care crește rata metabolismului celular și deci necesarul de oxigen. Lipsa oxigenului face ca metabolismul celular să treacă în forma de anaerobioză a metabolismului, formă ce este o metodă mult mai puțin eficace în furnizarea valențelor energetice. Fără ATP celulele își pierd capacitatea

menținerii gradientului electro-chimic de o parte și de alta a membranei semipermeabile iar pompa Na/K este deficitară. Na și Cl se acumulează în celulă iar K părăsește celula. Cele mai afectate celule de aceste perturbări ionice sunt cele ale sistemului nervos și miocardului.

Pe măsură ce sodiul trece în interiorul celulei apa interstițială îl urmează și apoi apare trecerea apei intravasculare în interstițiu scăzând în final volumul sanguin circulant. La nivel celular acumularea în exces a apei duce la edematierea celulelor și distrugerea membranei externe cu eliberare de enzime lizozomale în interstițiu.

Din acest moment se deschid trei cercuri vicioase care vor accentua și mai mult deprivarea de oxigen.

Procesele enzimatice sunt perturbate de modificările ionice de la nivel celular care induc la rândul lor modificări osmotice. Difuziunea nutrienților și a produșilor finali de metabolism este încetinită pe măsură ce metabolismul celular scade. În același timp difuziunea prin membrana capilară este mult încetinită pe măsură ce fluxul sanguin este perturbat de stază. Staza capilară scade perfuzia tisulară și activează procesele de coagulare intravasculară. Activarea cascadei coagulării stimulează răspunsul inflamator și este responsabilă de o serie de complicații frecvent întâlnite în șoc (necroza tubulară acută, sindromul detresei respiratorii și coagularea intravasculară diseminată).

Scăderea volumului sanguin circulant duce la perturbarea perfuziei tisulare în toate tipurile de șoc, cu reducerea debitului cardiac.

Eliberarea enzimelor lizozomale perturbă activitatea nu numai a celulelor afectate ci și a celor de vecinătate extinzând aria afectării metabolismului celular .

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA HEMOSTAZEI

Hemostaza este un mecanism de apărare al organismului care apare în urma lezării unui vas de sânge și care asigură oprirea oricărei hemoragii, permițând o reparare rapidă a leziunii endoteliului. Este un fenomen fiziologic, deoarece este efectivă numai “in vivo” și este implicată numai în hemoragiile vaselor mici.

Hemostaza fiziologică reprezintă un proces de apărare la care participă numeroși factori: celulari, tisulari, vasculari și umorali și are drept rezultat oprirea hemoragiei la nivelul vaselor de calibru redus.

În vivo, hemostaza este rezultatul intervenției a trei mecanisme de baza: vascular, plachetar și plasmatic.

În timpul vasculoplachetar al hemostazei, prin intervenția mecanismului vascular și apoi plachetar, se realizează hemostaza primară, provizorie, în urma căreia se formează un tromb, fragil, plachetar. Apoi, în timpul plasmatic al hemostazei, prin intervenția mecanismului plasmatic al hemostazei, se realizează hemostaza secundară, definitivă, soldată cu oprirea totală a hemoragiei ca urmare a coagulării sanguine și construirii trombului roșu sau cheagului sanguin.

Acest proces este urmat de intervenția sistemului fibrinolic, în scopul revenirii vasului lezat la starea inițială.

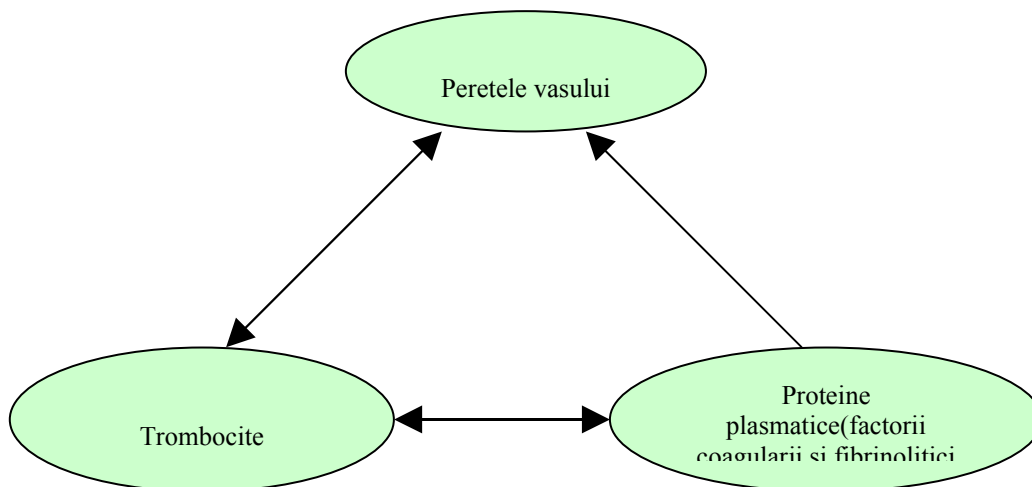


Fig. 19. Interacțiunile dintre compartimentele majore ale sistemului hemostatic: peretele vascular, proteinele plasmatice (factorii coagulării și fibrinolitici) și plachetele sanguine (Braunwald, 2001)

HEMOSTAZA PRIMARĂ

1. Mecanismul vascular al hemostazei primare

Aceasta realizează vasoconstricția reflexă în teritoriul afectat și are ca efect oprirea provizorie a sângerării.

Vasele sanguine participă la hemostază prin două componente: endoteliul vascular și structurile subendoteliale.

Primele evenimente în hemostază cuprind tulburările integrității endoteliului datorită lezării și activarea plachetelor la locul injuriei.

Arteriolele și venulele afectate răspund la traumă prin contracția fibrelor musculare netede prezente în peretele vascular. Ca urmare, se produce diminuarea calibrului prin constricția lumenului vaselor și astfel se reduce presiunea distală a sângelui la locul injuriei, limitând scurgerea sângelui în afară.

Structura și rolul peretelui capilar constă într-un singur strat de celule endoteliale plate, spațiul interendotelial fiind ocupat de cimentul intercelular (chit); spre interior, celulele endoteliale sunt acoperite de o fină peliculă de fibrină, acoperită la rândul său, spre lumenul capilarului de atmosferă plasmatică endotelială strat fin de plasmă cu circulație foarte lentă.

Celulele endoteliale, spre exterior, sunt așezate pe o membrană bazală, înconjurată de țesut conjunctiv, pericapilar de susținere, bogat în fibre de collagen.

În momentul producerii leziunii vasculare această structură arhitecturală este dezorganizată, rezultând o suprafață rugoasă, favorabilă declanșării etapelor hemostazei.

În contrast, capilarele care nu conțin fibre musculare pot limita hemoragia prin aderență la celulele endoteliale și se pot contracta într-o oarecare măsură prin răspunsul structurilor subendoteliale miofibrilare. La vasoconstricție participă EDCF (endothelium derived contracting factor).

Celulele endoteliale sintetizează și eliberează un număr de substanțe care au rol activ în menținerea hemostazei : Factorul von Willebrand, Fibronectina, α 2-macroglobulina, Activatorul plasminogenului, Inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului, Tromboplastina tisulară, Colagen (tip III și IV), Elastina și microfibrilele, Glicosaminoglicani, Heparina, Endotelina, Prostaglandine și Angiotensina 1

Interacțiunile moleculare ale acestor produși favorizează etapele următoare ale hemostazei. Urmează activarea plachetelor, care este inițiată de collagen și de alte substanțe fibrilare. Aceasta conduce la sinteza prostaciclinoi (PGI₂) din acidul arahidonic cu acțiune vasodilatatoare și antiagregantă, etalarea anumitor fosfolipide specifice și eliberarea compușilor citoplasmici și

granulari. Sinteza PGI₂ este blocată de aspirină și de alți agenți antiinflamatori nesteroidici (mecanismul este reprezentat de blocarea ciclooxigenazei).

În timp ce la începutul secolului XX, celulele endoteliale erau considerate bariere electronegative ale fluxului sanguin, actualmente, ele sunt recunoscute ca structuri dinamice care controlează permeabilitatea vasculară, fluxul moleculelor biologice active, curgerea sângelui și tonusul vascular.

Studiile efectuate în ultimii ani au demonstrat că celulele endoteliale au o activitate susținută, elaborând substanțe care activează sau inhibă coagularea și fibrinoliza în funcție de stimulii care se exercită asupra lor (substanțe enumerate anterior).

Una dintre substanțele cel mai intens vasoconstrictoare secretată la nivelul endotelial este endotelina (cercetări recente la om au demonstrat existența unei familii de trei endoteline). În condiții fiziologice însă, pentru a limita efectul vasoconstrictor, celulele endoteliale au abilitatea de a elabora substanțe vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric (factorul de relaxare derivat din endotelium-EDRF-endothelium derived relaxing-factor).

De asemenea, la nivelul endoteliului intact sunt sintetizate substanțe cu rol inhibitor al agregării trombocitelor: prostaciclina (PGI₂). PGI₂ și oxidul nitric (NO) sunt agenți vasodilatatori și inhibitori eficace ai agregării plachetare, sinteza lor fiind stimulată de diverși factori cum ar fi: adenzindifosfatul ADP, trombina și diferite citokine.

Pe lângă activitatea antiplachetară, endoteliul vascular indemn manifestă și proprietăți anticoagulante și fibrinolitice.

Activitatea anticoagulantă a endoteliilor se datorează glucozaminoglicanilor heparin-like (proteoglicani, mucopolizaharide) cât și trombomodulinei-glicoproteina cu rol în fixarea trombinei, conferindu-i acesteia proprietatea de a activa proteina C-care la rândul ei limitează coagularea degradând proteolitic factorii Va și VIIIa ai coagulării.

Activitatea fibrinolică a endoteliilor vasculare se datorează secreției activatorului tisular al plasmogenului (TPA), cât și a inhibitorului acestuia (inhibitorul activatorului plasminogenului-PAI), controlând astfel fibrinoliza și asigurând îndepărtarea depozitelor endovasculare de fibrină, consecutivă eliberării produșilor solubili de degradare ai fibrinei (PDF).

De menționat faptul că endoteliile intacte, prezintă și activități protrombotice, eliberând tromboplastina tisulară (factor tisular), factorul de activare a plachetelor (PAF), factor von Willebrand cu rol în aderarea plachetelor sanguine la straturile subendoteliale ale peretelui vascular, factori inhibitori ai fibrinolizei, factor V procoagulant și inhibitor al activării plasminogenului.

De asemenea, celulele endoteliale sintetizează și factorul tisular care activează cascada extrinsecă a coagulării. Totuși, în endoteliile integre domină activitățile anticoagulante și deci antitrombotice.

În momentul lezării, activitatea endoteliilor devine protrombotică. Ca urmare a acțiunii citokinelor (interleukina-1) și a factorului de necroză tumorală

(TNF), se intensifică eliberarea de factor von Willebrand din endoteliile care etalează pe suprafața lor un factor tisular (tromboplastina tisulară) și o substanță proteică ce favorizează aderența leucocitelor la peretele vasului și diapedeza lor.

Totodată, celulele endoteliale eliberează factorul de activare a plachetelor sanguine (PAF) care facilitează aderența acestora la nivelul leziunii vasculare. Pe lângă procesele de aderență leucocitară și trombocitară-mediat de factorul von Willebrand, pe lângă stimularea mecanismului extrinsec al coagulării, este inhibată și activitatea fibrinolitică prin creșterea producției de inhibitor al activării plasminogenului (PAI).

Endoteliul vascular poate fi activat prin expunerea la diferiți stimuli: leziune vasculară traumatică, diferite citokine, stimuli aterogenici, endotoxine, complexe imune circulante sau diferite microorganisme patogene.

Structurile subendoteliale: membrana bazală, fibrele de colagen din țesutul conjunctiv pericapilar de susținere, microfibrele de elastină au un rol important în inițierea hemostazei primare.

De amintit este faptul că în urma contactului plasmei cu structurile subendoteliale este activat factorul XII plasmatic care declanșează mecanismul intrinsec, în timp ce prezența factorului tisular din endoteliile lezate activează mecanismul extrinsec al coagulării.

S-a demonstrat faptul că orice leziune vasculară determină în primul rând vasoconstricție locală ca urmare a stimulării proprioceptorilor din zona afectată.

Vasoconstricția este inițiată prin reflex de axon și are drept rezultat reducerea fluxului sanguin la nivel lezional, deci limitarea sângerării.

În producerea vasoconstricției, nu trebuie neglijat rolul endotelinei-1, al factorului EDCF cât și rolul fibrelor musculare netede care sunt prezente în peretele tuturor vaselor, cu excepția capilarelor.

S-a demonstrat că celulele musculare netede au un rol important în patogenia aterosclerozei, proliferarea acestora sub influența unor factori mitogeni ducând la îngroșarea plăcii de aterom și implicit la îngustarea lumenului vascular. Acești factori mitogeni, numiți și factori de creștere au fost inițial decelați în plachetele sanguine, motiv pentru care au fost denumiți factori de creștere derivați din plachete. S-a dovedit faptul că celulele endoteliale, celulele musculare netede și monocitele/macrofagele pot sintetiza și elibera substanțe cu rol chemotactic și factori mitogeni similari celor produși de plachete.

În concluzie, se poate afirma că menținerea fluidității sângelui cât și hemostaza pot fi rezultatul balanței între proprietățile antitrombotice-protrombotice și vasodilatație-vasoconstricție a celulelor endoteliale vasculare care sunt modulate de coordonarea dintre stările lor de activare și repaus (49).

2. Mecanismul plachetar al hemostazei primare

Plachetele sanguine sunt fragmente citoplasmatice eliberate în circulație din megakariocitele trombocitogene, diferențiate la nivel medular pe linia megakariocitară. Stadiile intermediare ale acestei serii sunt: megakarioblast, promegakariocit granular și megakariocit trombocitogen.

Numărul normal de trombocite care se află în circulație este de 150.000-350.000 plachete/mm³ și sunt considerate pitici ai circulației și giganți ai hemostazei. Producția și eliberarea de plachuțe sanguine de la nivel medular este controlată prin mecanisme umorale având în principal la bază două trombopoietine. Una dintre ele stimulează diferențierea celulară a celulei stem pluripotente ce se va orienta spre seria megakariocitară, iar cealaltă trombopoietină controlează maturarea megakariocitelor. Acest proces este limitat chiar de plachuțele sanguine eliberate în circulație, creșterea numărului acestora inhibând acțiunea trombopoietinelor.

Date recente din literatura de specialitate indică faptul că reglarea megakariocitopoiezei se realizează prin mecanisme mult mai complexe în care sunt implicate citokinele. De asemenea, interleukinele (IL-1,IL-3,IL-6,IL-7,IL-11) și eritropoietina stimulează producția de plachete sanguine.

Cu acțiune opusă, de inhibare a megakariocitopoiezei, au fost identificați factorul plachetar 4, factorul de necroza tumorală(TNF) și interferonul.

Din punct de vedere morfologic aceste fragmente citoplasmatice(trombocitele) de 2,5microni, cu volum de 7,8μ³, au o structură ce poate fi împărțită schematic în patru compartimente zona periferică, zona sol-gel, zona granulelor plachetare și sistemul de membrane.

a) Zona periferică

Este compusă dintr-un înveliș exterior amorf(glicocalix), membrana plasmatică și o arie submembranoasă cu microfilamente. Glicocalixul prezintă în zona periferică antigene de grup sanguin (AB0), antigene de histocompatibilitate(HLA clasa all-a) și receptori pentru porțiunea Fc a imunoglobulinei G (IgG). De asemenea, glicocalixul este bogat în glicoproteine cu rol de receptori, care sunt deosebit de importante în procesul de aderare al plachuțelor sanguine la straturile subendoteliale și în agregarea plachetară.

Glicoproteinele plachetare sunt situate atât la suprafața membranei plachetare cât și în interiorul plachuțelor, realizând legături atât cu proteinele contractile ale citoscheletului plachetar, explicând astfel rolul trombocitelor în formarea dopului hemostatic plachetar cât și în retracția cheagului.

Membrana plachetară este o membrană formată din fosfolipide și glicolipide. În trombocitul activat stratul fosfolipidic al membranei servește ca suprafață pentru interacțiunea unor proteine plasmatice care realizează complexe pe membrana trombocitului. Zona submembranoasă conține filamente submembranare de actină care pot incorpora troponina și tropomiozina, pot conglomeră în manunchiuri ca urmare a acțiunii proteinei de legare a actinei sau pot interacționa cu filamente de miozină (81).

b) Zona sol gel(citoscheletul)

În matricea plachetelor sanguine se găsesc microtubuli și microfilamente. Microtubulii sunt dispuși circumferențial sub membrană, asigurând forma discoidală a plachetelor sanguine. Microfilamentele din citoplasma sunt reprezentate de actină și miozină. Actina, este proteina contractilă ce reprezintă 20-30% din proteinele trombocitului, în timp ce miozina se află în proporție de 2-5%. În momentul activării trombocitelor, creșterea concentrației ionilor de calciu intracitoplasmatic, activează sistemul contractil, miofilamentele trec de la o stare neorganizată gelatinoasă în filamente paralele, capabile de contracție, iar trombocitele își schimbă forma din disc în sferă cu prelungiri. Simultan, contracția inelului de microtubuli induce mișcarea centripetă a organitelor citoplasmatică și favorizează procesul de secreție.

c)Sistemul de granule plachetare

În citoplasma trombocitelor se află: granule alfa(α), granule dense și lizozomi. Pe lângă cele menționate mai sus, în trombocite se mai găsesc și mitocondrii care, deși în număr redus, sunt capabile să asigure metabolismul energetic al plachetelor care, în urma stimulării, consumă cantități mari de O_2 și eliberează brusc CO_2 . Conținutul granulelor este descris în tabelul de mai jos.

GRANULELE α	Factorul von Willebrand Fibrinogen Fibronectina Factorul V Platelet derived growth factor B tromboglobulina F4 plachetar Trombospondina Albumina
GRANULELE DENSE	Adenozin – difosfat (ADP) Adenozin – trifosfat (ATP) Serotonina (5- hidroxitriptamina) Calciu

Tabelul nr. 3. Conținutul granulelor plachetare (Enache ,1998)

Granulele alfa sunt numeroase reprezentând majoritatea granulelor intracitoplasmice trombocitare. Ele au o formă sferică sau ovalară, cu un diametru de 300-500nm.

Granulele alfa conțin: proteine plasmatiche adezive reprezentate de fibrinogen, fibrinonectină, FvW, trombospondină, fibronectină.

Fibrinogenul este captat din plasmă de megakariocit în cursul formării trombocitelor. Trombospondina este eliberată de granulele alfa ca urmare a activării plăcuțelor, și are rol important în consolidarea agregatului plachetar (pe suprafața trombocitului, trombospondina realizează legături cu fibrinogenul). Tot din granulele alfa se eliberează factorul V al coagulării implicat în generarea de trombină la suprafața plachetelor.

Modulatorii de creștere sunt reprezentați de peptide de activare a țesutului conjunctiv, factorul de creștere și transformarea beta, factorul 4 plachetar și beta-tromboglobulina. Ultimele două sunt proteine specifice trombocitului, beta-tromboglobulina fiind considerată marker al activării în vivo al plăcuțelor sanguine. În urma activării trombocitelor, factorul plachetar 4 inhibă heparina având rol chemotactic pentru neutrofile și monocite.

Un constituent important al granulelor alfa este factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) numit și factorul mitogen. Acest factor stimulează creșterea și diviziunea celulară, având un rol important în repararea țesuturilor lezate. PDGF nu este produs numai de trombocite ci și de monocite/macrofage, celulele endoteliale și celulele musculare netede.

Factorii de coagulare eliberați de granulele alfa sunt: factorul V, fibrinogen, factorul XI, inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului (PAI 1).

În fapt, toate aceste substanțe proteice sunt stocate în granulele alfa, megakariocitul fiind cel care le sintetizează.

Granulele dense sau corpusculii denși, la microscopul electronic au o densitate crescută datorită conținutului lor crescut în Ca. Aceste granule stochează nucleotide (ADP, ATP), serotonina, Ca, Mg, P.

Nucleotidele stocate în granulele dense sunt sintetizate de megakariocite, în timp ce serotonina este de proveniență plasmatică.

ADP și ATP-ul din granulele dense constituie rezervorul de stocare al nucleotidelor, în timp ce nucleotidele din citoplasmă alcatuiesc rezervorul metabolic.

În momentul activării plăcuțelor și al secreției lor, rezervorul de stocare se golește și nu poate fi reumplut din rezervorul metabolic. Plachetele golite de nucleotide rămân astenizate. ADP și ATP-ul din rezervorul metabolic au rol în activarea proteinelor contractile din citoscheletul plachetar.

Deoarece plachetele sanguine nu pot sintetiza baze purinice sau pirimidinice, acestea sunt captate din plasma și convertite în AMP și apoi în ADP și ATP. Eliberarea ADP din granulele dense în cursul activării trombocitelor este necesară pt a recruta alte trombocite în scopul formării dopului hemostatic primar.

Serotonina este un alt compus al corpusculilor denși și este de proveniență plasmatică. Fixarea serotoninei (5-hidroxitriptamina) la nivelul granulelor dense, previne degradarea ei de către monoaminoxidaza (MAO) care se află în citoplasma plachetelor. Odată eliberată din plachetele sanguine, serotonina își manifestă rolul său vasoconstrictor.

-Lizozomii conțin enzime hidrolitice (arylsulfataze, catepsinaD, fosfataze acide, elastaze, colagenaza) cu rol în procesele inflamatorii și în îndepărtarea detritusurilor plachetare.

d) Sistemele de membrane

Plachetele sanguine prezintă un sistem canalicular deschis format prin invaginarea membranei plasmatică în citoplasma trombocitului. Prin acest sistem crește foarte mult suprafața de contact a trombocitului cu constituenții plasmatici și în același timp reprezintă canale de eliminare a conținutului granulelor plachetare.

Trombocitele prezintă un sistem de membrane localizate în citoplasmă. Acesta este un sistem tubular închis sau dens care rezultă din reticulul endoplasmatic neted al megakariocitului și reprezintă locul de depozitare al calciului și al activității ciclooxigenazei.

Rolul plachetelor sanguine în hemostaza primară

Constituirea trombusului plachetar, ce caracterizează hemostaza primară este rezultatul acțiunii proceselor de aderare, activare, secreție și agregare plachetară. În mod fiziologic, trombocitele circulă ca fragmente de citoplasmă dislocate, care nu interacționează cu alte celule. Doar în momentul lezării vasului, trombocitele vin în contact cu endoteliul și matricea subendotelială, cu ridicată activitate trombogenă, și se produce o trecere rapidă a plachetelor de la starea neadezivă la starea adezivă.

Evenimentele se succed astfel: expunerea constituenților matricei subendoteliale (colagen, fibronectina) este urmată instantaneu de aderarea trombocitelor la suprafața leziunii vasculare; aderarea plachetară este urmată de schimbarea formei de disc în sferă cu prelungiri, care se dispun astfel încât să acopere aria lezată. Urmează procesul de eliberare a conținutului granulelor plachetare; granulele dense se eliberează primele, urmate de granulele alfa și apoi de granulele lizozomale. ADP-ul eliberat din granulele dense determină activarea de noi trombocite din circulație, declanșându-se astfel procesul de agregare plachetară.

a) Aderarea plachetară

Acest proces are loc numai în cazul existenței unei leziuni a endoteliului vascular, plachetele sanguine neaderând niciodată la nivelul suprafeței vasculare indemne, normale.

Aderarea plachetelor la structura endoteliului lezat depinde însă de existența unor glicoproteine-receptor în membrana plachetelor cât și de prezența unor proteine plasmatică cu proprietăți adezive.

Receptorii plachetari sunt în marea lor majoritate glicoproteine ce aparțin unei familii de molecule de adeziune, numite integrine de tip P și G. Ele sunt responsabile de alipirea trombocitelor de alte molecule adezive, cum ar fi: fibrinogenul, fibronectina, colagen de tip I sau II, sau alte celule.

Un rol important în adeziunea trombocitelor îl deține Factorul von Willebrand (FvW) care este o proteină macromoleculară oligomerică, sintetizată de celulele endoteliale și de megakariocite.

În plasmă, FvW formează un complex necovalent cu factorul de coagulare VIII; în celula endotelială este depozitat în granule specifice, corpii Weibel-Palade, iar în megakariocite este depozitat în granulele alfa.

De asemenea, endoteliul depozitează FvW și în membrana bazală a vaselor sanguine, fiind important pentru aderarea inițială a plachetelor sanguine la nivelul leziunii vasculare.

În procesul de aderare plachetară sunt implicate și alte proteine din matricea subendotelială:

1. Colagenul prezintă cea mai mare putere trombogenică. Aderarea plachetară depinde de gradul de maturație și de polimerizare a colagenului. Colagenul tip I și III din țesutul conjunctiv cât și cel tip IV din membrana bazală activează plachetele sanguine. Acestea prezintă pe suprafața lor un receptor specific pentru colagen, și anume complexul GPIIb-GPVI (receptor de adeziune din familia integrinelor). Colagenul tip I (monomeric) cu structura fibrilară favorizează numai aderarea plachetară, în timp ce colagenul polimerizat, cu structură cuaternară induce aderarea, secreția și agregarea trombocitară.

2. Fibronectina, proteina dimerică și multimerică, este prezentă în plasmă, în granulele alfa ale trombocitului și în matricea subendotelială.

3. Laminina este o glicoproteină care permite aderarea trombocitelor.

4. Trombospondina este o proteină trimerică, secretată de granulele alfa ale trombocitului, dar decelată și în monocite, fibroblaste, celule endoteliale; la nivelul trombocitului, se atașează de un receptor GPIIb. Ca urmare a aderării, plachetele se tumefiază și încep să sufere procese metabolice importante.

b) Activarea plachetară

Două căi metabolice joacă un rol principal în activarea trombocitelor: calea fosfoinozitudelor și calea acidului arahidonic.

Caile biochimice au fost în principal studiate După stimularea trombocitelor cu trombina care produce schimbări de formă și o centralizare a granulelor în 10 secunde. În același timp, fosfatidil-inozitolul 4,5 bifosfat este hidrolizat prin fosfolipaza C, urmat în 20-30 sec de alte fosfoinozotide, fosfatidil

4 fosfat și fosfatidil inozitol. Se formează inozitol 1,4,5 trifosfat(IP3) și diacilglicerol(DAG) și ulterior acidul fosfatidic. DAG și IP3 sunt mesageri secundari importanți pentru răspunsul celular.

Fosforilarea miozinei permite interacțiunea sa cu actina. Complexul actina-miozina joacă un rol important în fenomenul de contracție, favorizând și centralizarea granulelor. DAG poate mobiliza acidul arahidonic care va fi secundar metabolizat în tromboxan(Tx).

Calea acidului arahidonic începe cu eliberarea sa din fosfolipidele membranare, prin acțiunea fosfolipazei A2 (activată de creșterea Ca intracitoplasmatic) sau prin acțiunea secvențială a fosfolipazei C și diglicerol lipazei.

Acidul arahidonic este transformat în endoperoxizi sub acțiunea ciclooxigenazei plachetare și în TxA2 sub acțiunea tromboxan sintetazei. TxA2 este un stimul puternic pentru activarea trombocitelor și are un receptor propriu pe trombocit. TxA2 produce eliberarea conținutului granulelor, creșterea Ca intracitoplasmatic și inhibă adenilatciclaza.

TxA2 poate difuza prin membrana trombocitului și poate servi ca mesager între trombocite având și proprietăți proagregante și vasoconstrictoare.

Al treilea mesager secundar, a cărui sinteză este influențată de agoniști plachetari este AMPc, format din ATP prin acțiunea adenilatciclazei. Deși în majoritatea celulelor, AMPc are un efect pozitiv asupra funcției lor, în trombocit, el este un inhibitor al activării. Agenții care cresc nivelul AMPc intracelular (prostaglandina E1 și prostaciclina I2), prin stimularea adenilatciclazei, inhibă răspunsul trombocitar.

Majoritatea agoniștilor plachetari(trombina, colagenul, adrenalina) suprimă producția de AMPc inhibând adenilatciclaza.

După transducția mesajului, apare răspunsul plachetar rapid ce constă în modificarea formei, secreția, agregarea (ca urmare a expunerii receptorului pentru fibrinogen), manifestarea activității procoagulante.

Schimbarea formei este consecința rearanjării proteinelor contractile din citoschelet. Activarea trombocitelor este urmată de transformarea lor rapidă din discuri în sfere cu prelungiri. Examinările de microscopie electronică au indicat o centralizare a organelor intracitoplasmatică, care se înconjoară cu un inel de microtubuli și microfilamente. Activarea trombocitului este urmată de creșterea actinei fibrilare(actina F). Contracția filamentelor are rol în rearanjarea organelor și în secreție.

c) Secretia (degranularea) și agregarea plachetară

După activare, trombocitele secretă conținutul granulelor. Acest fenomen implică o fuziune a membranei granulelor cu membrana plasmatică pentru corpii denși, și cu sistemul canalicular deschis, pentru granulele alfa. Fuziunea

membranelor este un mecanism dependent de calciu, care destabilizează stratul dublu fosfolipidic.

Ca urmare a contracției filamentelor actomiozinice, sunt expulzate la exterior prin sistemul microtubulilor : Ca din combinația numită calmomodulină, prostaglandine, tromboxani, granulele dense (delta) care conțin ADP și serotonina, granulele clare mici(alfa) care conțin factorul 4 plachetar și catecolamine.

Acest fenomen nu distruge trombocitul, iar factorii eliberați prin sistemul microtubulilor(ADP, prostaglandine, tromboxan) favorizează agregarea plachetară. Drept urmare, se formează trombusul plachetar lax, prin procesul de agregare reversibilă.

Agregarea inițială este produsă de ADP eliberat din trombocitele aderente la subendoteliu. ADP-ul este un inductor puternic al agregării, el transformă trombocitele din disc în sferă cu prelungiri, acestea interacționând pentru a forma o masă de trombocite agregate. Pentru a se realize interacțiunea trombocit-trombocit este nevoie de calciu și fibrinogen.

De asemenea, din celulele perivasculare lezate se eliberează o cantitate redusă de tromboplastină care difuzează prin trombusul plachetar lax simultan cu declanșarea reacțiilor enzimatice de coagulare prin mecanism extrinsec. În consecința, va fi produsă o cantitate mică de trombina ce va acționa asupra plachetelor din trombus.

Acestea vor suferi fenomenul de hiperpermeabilitate și fragmentare a membranelor urmate de expulzarea la exterior a granulelor clare alfa și a enzimelor hidrolitice lizozomale. Ca urmare a traumatizării severe a plachetelor, acestea își pierd individualitatea, producându-se metamorfoza vâscoasă. Consecutiv contracției interne și degranulării se eliberează și trombostenina implicată în fenomenul de retracție al cheagului.

Toate aceste procese realizează hemostaza primară reușind prin trombusul alb plachetar să oprească provizoriu sângerarea (49).

HEMOSTAZA SECUNDARĂ

Coagularea este procesul definit ca o modificare a stării fizice a sângelui, care trece din starea lichidă în starea de gel (cheagul). Coagularea, prin mecanismul plasmatic realizează hemostaza secundară definitivă.

Mecanismul complex al coagulării implică în principal intervenția factorilor plasmatici ai coagulării care sunt activați în cascadă, pornindu-se de la leziunea vasculotisulară și sfârșind prin formarea cheagului ce asigură hemostaza definitivă în teritoriul lezat.

Caracteristici generale ale factorilor plasmatici ai coagulării

F I- Fibrinogenul

Este o glicoproteină S-a demonstrat că este un dimer alcătuit din două jumătăți identice unite prin punți disulfidice; fiecare jumătate fiind alcătuită din 3 lanțuri polipeptidice ce conțin fibrinopeptide A și B. Ele vor fi clivate din molecula de fibrinogen sub acțiunea trombinei.

Principala sursă de fibrinogen plasmatic este hepatocitul, dar fibrinogenul se găsește și în granulele alfa ale trombocitelor.

Degradarea fibrinogenului se realizează atât în sistemul macrofagelor cât și în ficat, produșii de degradare reprezentând un stimul pentru o nouă sinteză hepatică de fibrinogen. Acesti produși acționează mai ales asupra macrofagelor care eliberează cytokine (interleukina-1, interleukina-6, factorul de necroză tumorală). Citokinele stimulează sinteza de fibrinogen la nivel hepatocitar, alături de alte proteine de fază acută.

F II- Protrombina

Face parte din grupul proteazelor serinice dependente de vitamina K. Procesul proteolitic al activării sale se desfășoară sub acțiunea FXa, FV, fosfolipide și calciu. Studii experimentale au arătat că peptidele eliberate în cursul activării protrombinei stimulează sinteza hepatică de factori ai coagulării dependenți de vitamina K.

Forma activată a protrombinei (F II) este trombina (FIIa).

Niveluri crescute ale protrombinei și implicit ale trombinei active peste valorile maxim admise produc modificări structurale ale cheagului de fibrină, crescând riscul trombozelor venoase. S-a demonstrat că în același sens, acționează și hipoinsulinemia ce inhibă fibrinoliza și crește astfel riscul trombozelor cardio-vasculare.

Deși mai mult de 2/3 din protrombina plasmatică este activată la trombina, aceasta din urmă este detectată în cantități mici în plasmă deoarece se consumă foarte mult în procesul coagulării. În primul rând trombina se fixează în cheagul de fibrină, independent de poziția spațială a acestuia, de unde se poate elibera în procesul de fibrinoliză. În al doilea rând, consumul trombinei plasmatică se poate explica prin inactivarea sa de către inhibitori ai proteazelor, cum ar fi: antitrombina III, cofactorul II al heparinei cât și alfa 2 macroglobulina și alfa 1 antitripsina. În al treilea rând, trombina plasmatică se consumă prin legarea sa de plăcuțele sanguine și celulele endoteliale de la nivelul leziunii vasculare.

F III- Tromboplastina tisulară - TPT (extrinsecă)

Acest factor este responsabil de inițierea mecanismului extrinsec al coagulării, fiind un receptor celular pentru FVII. TPT este un component celular ce intră în contact cu sângele numai în cazul existenței leziunii tisulare. În acest

moment el se etaleaza spre lumenul vascular ca urmare a stimulării acestuia de către cytokine: interleukina 1 (IL 1) și factorul de necroza tumorala(TNF). Acest complex proteino-fosfolipidic este bine reprezentat de creier, placenta, testicol, plămân, monocite cât și în endoteliile vasculare.

F IV- Calciu în forma sa ionica reprezintă un factor indispensabil desfășurării ambelor căi ale coagulării(intrinsecă și extrinsecă), cu excepția procesului de activare al factorului XII, fiind mai ales necesar în catalizarea reacțiilor ce aparțin căii comune a coagulării.

F V- Proaccelerina

Alături de factorii :FVIII, FIII, FV este lipsit de proprietăți enzimaticе, fiind cofactor al proteazelor serinice. Cofactorii coagulării dispun în spațiu proteazele activatoare în poziție ideală la suprafața plachetelor sanguine, pentru a avea loc interacțiunea lor în condiții optime.

FV este o proteină sintetizată în endoteliile vasculare și în hepatocit (independent de vitamina K). Numele de proaccelerina se datorează rolului său în accelerarea transformării protrombinei în trombină. Numai concentrațiile plasmaticе ale fact V și VIII ating încă de la naștere valorile normale pentru adult.

De fapt, FV din plasmă este activat de însași trombina rămasă în urma procesului de coagulare, iar FVa accelerează la rândul sau activarea protrombinei în trombină.

În cursul căii comune finale, FVa formează complexe cu fosfolipidele membranare, calciul, FXa și FII, favorizând astfel acțiunea proteazei Xa asupra protrombinei.

F VI-Anulat(s-a dovedit că este de fapt factorul V activat)

F VII-Proconvertina(Factor stabil)

FVII alături de FII, FIX, FX și proteinele C și S este o proteină a cărei sinteză hepatică eficientă este dependentă de vitamina K.

Acest factor, în urma interacțiunii sale cu factorul tisular inițiază mecanismul coagulării pe calea extrinsecă și concură la activarea factorului X. Din punct de vedere chimic FVII este o glicoproteină cu activitate procoagulantă.

F VIII- Factorul Antihemofilic A(cofactorul plachetar I)

Face parte din familia cofactorilor coagulării alături de FV, fiind de natură proteica, dar fără proprietăți enzimaticе. În plasmă, acest factor realizează complexe cu factorul von Willebrand, disocierea dintre FVIII și FvW fiind

facilitată de trombina(FIIa). FVIII este inactivat de sistemul proteinei C, care la rândul său este activată tot de trombina.

În procesul hemostazei, complexe FVIII-FvW aderă la plăcuțele sanguine și la structurile subendoteliale perilezionale. Trombina plasmatică generată anterior cât și colagenul activează FVIII și plăcuțele sanguine, etalând la suprafața lor fosfatidilserina, fosfolipid ce stimulează intens coagularea. La nivelul ei se fixează FVIIIa, FIXa, Ca și zimogenul factorului X. Responsabil pentru orientarea lor spațială, pentru a putea interacționa în condiții optime este chiar FVIIIa, cofactor al coagulării ce participă la activarea zimogenului X în FIXa.

F IX-Factorul Antihemofilic B(Christmas,cofactor plachetar II)

Factor de natură proteică ce aparține grupului proteazelor serinice a căror sinteză hepatică este dependentă de vitamina K, este activat de FXIa(calea intrinsecă). Formează împreună cu FVIIIa, fosfolipide și Ca, complexe ce intervin în activarea factorului X.

F X-Factorul Stuart-Prower

Acest factor este o glicoproteină a cărei activare reprezintă țelul comun al cailor intrinsecă și extrinsecă ale coagulării. Activarea factorului X se face în prezența Ca fie de către FVIIIa cuplat cu FIXa (din calea intrinsecă) fie de către complexe FVII –Factorul tisular(din calea extrinsecă). Factorul X activat (Fxa) formează complexe cu factorul FVa, Ca și fosfolipidele membranare, forma sub care activează FII în FIIa(protrombina în trombină).

F XI-Factorul Rosenthal (Antecedent plasmatic al tromboplastinei-PTA)

Este o beta₂ globulină sintetizată în ficat, fără intervenția vitaminei K.

FXI este activat de către FXIIa, rezultând FXIa, care având activitate proteazică, activează FIX pe calea intrinsecă a coagulării.

F XI alături de FXII și kalikreina participă la fenomenul de activare prin contact ce inițiază mecanismul intrinsec. Un rol important în acest proces îl au și trombocitele.

F XII-Factorul Hageman (FH)- Factorul de contact

Face parte din grupa factorilor implicați în activarea prin contact, fiind sintetizat în ficat independent de prezența vitaminei K, la fel ca și FXI. Activarea FXII este condiționată de fixarea acestuia la nivelul leziunii vasculare electronegative. După acest moment el devine obiectul activării proteolitice enzimatică de către plasmina, kalikreina, tripsina, teorie însă parțial controversată.

Drept urmare, este susținută din ce în ce mai mult ideea că FXII este activat prin mecanism autocatalitic datorat fie preexistenței unei mici cantități de FXIIa, fie unei activari spontane a FXII-zimogen în momentul fixării acestuia pe suprafața rugoasă, electronegativă a leziunii vasculare. Odată formată o cantitate redusă de FXIIa, aceasta reprezintă un stimul pentru activarea prekalikreinei în kalikreina care la rândul său, activează FXII. Există deci o activare reciprocă a factorului XII și a kalikreinei.

FXIIa format în cantități mari va fi capabil apoi de activarea FXI pe calea intrinsecă a coagulării. În procesul activării prin contact sunt implicați: FXII, FXI, prekalikreina, kalikreina, dar un rol important îl deține și HMWKG(kininogenul cu greutate moleculară mare). Acesta din urmă este o alfa₂ globulina plasmatică lipsită de activitate enzimatică ce are rol de cofactor în procesul coagulării. El realizează complexe cu substratul factorului XIIa, cu factorul XI și cu prekalikreina, favorizând interacțiunea lor.

F XIII-Factorul stabilizator al fibrinei (FSF)

Acest factor sintetizat în principal în ficat, este alcătuit din două perechi de lanțuri peptidice, este prezent în plasmă sub forma unui zimogen inactiv și este activat ca urmare a acțiunii trombinei, ionilor de calciu și fact Xa.

Se știe că factorul XIIIa acționează ca o transglutaminază, având drept substraturi de acțiune: fibrina, alfa₂ antiplasmina și fibronectina. Incorporarea alfa₂ antiplasminii în rețeaua de fibrina duce la creșterea rezistenței acesteia față de plasmina.

Important de reținut este faptul că factorul XIII participă în procesul hemostazei fiziologice prin stabilizarea rețelei de fibrină (prin legături covalente) mărind astfel rezistența mecanică și elasticitatea acesteia. Pe lângă acest fapt, factorul XIII inhibă plasmina generată în cheagul de fibrină prin incorporarea de alfa₂ antiplasmină, prevenind astfel fibrinoliza prematură. Se pare că acest factor stimulează pe lângă reacțiile fibrina-fibronectina-colagen și proliferarea fibroblastilor favorizând procesele de cicatrizare.

Pe lângă cele amintite, pot deveni substraturi de acțiune ale factorului XIIIa și alte proteine, lipoproteine plasmatică și tisulare, cum ar fi: factorul von Willebrand, factorul V, alfa₂ macroglobulina, trombospondina.

În funcție de rolul lor în hemostază, factorii plasmatici ai coagulării se pot divide în:

a) factori implicați în activarea prin contact: factorul XI (F.Rosenthal, antecedent plasmatic al tromboplastinei –PTA), factorul XII (F.Hageman, contact factor), cât și kalikreina și kininogenul cu greutate moleculară mare-HMWKG

b) factori ai coagulării a căror sinteza este dependentă de vitamina K: factorul III (factor tisular, tromboplastina tisulară), factorul II (protrombina), factorul VII (proconvertina) factorul IX (F.Christmas), factorul X (F.Stuart-Prower).

c) factori implicați în formarea și stabilizarea fibrinei: factorul I (fibrinogen), factorul XIII (F.Laky-Lorand; factorul stabilizator al fibrinei) cât și fibronectina.

d) cofactori ai coagulării-proteine plasmatice cu rol în coagulare dar lipsite de proprietăți enzimatiche: factorul V (proaccelerina), factorul VIII (factor antihemofilic A).

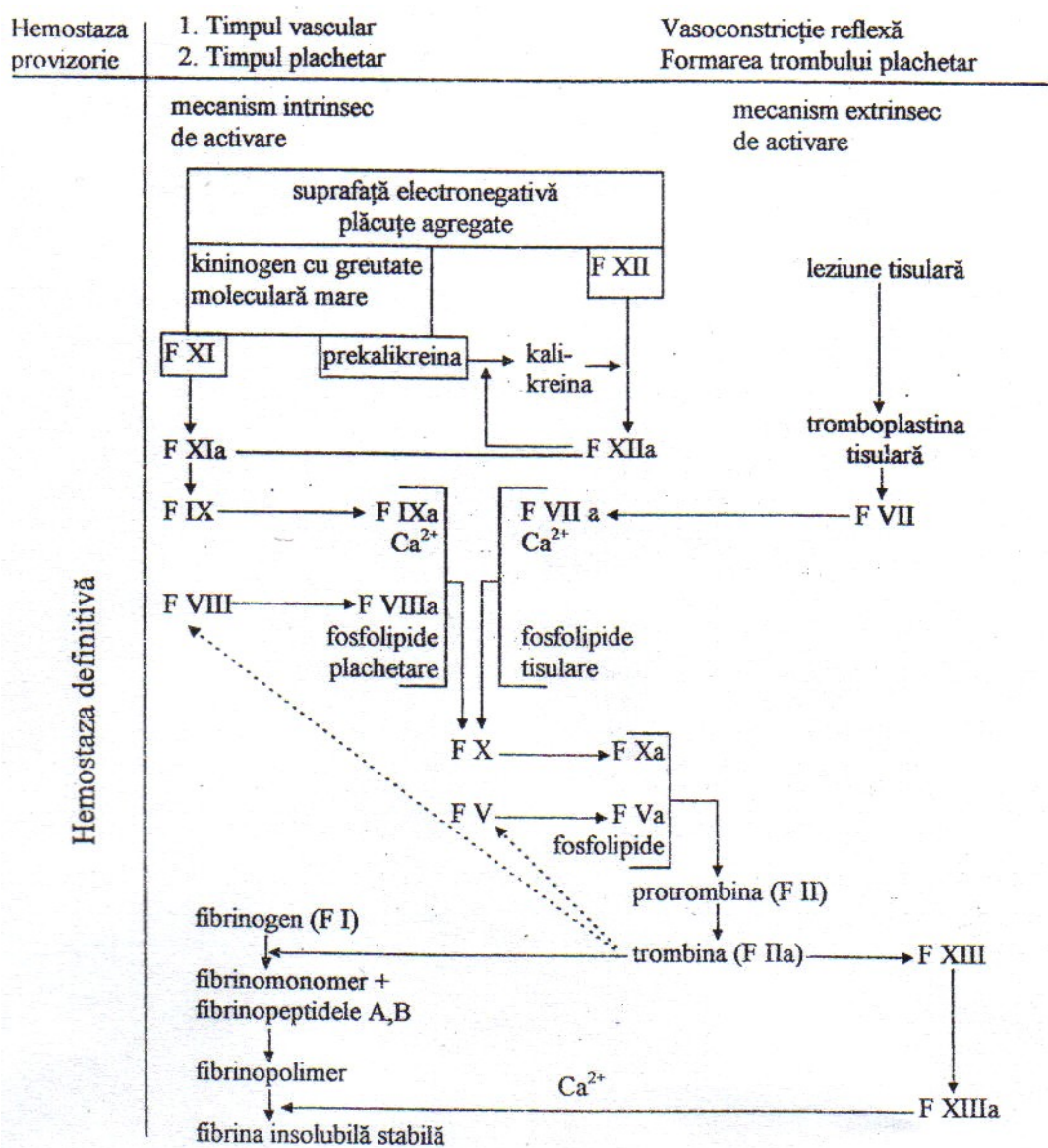


Fig. 20. Hemostaza primară și secundară (Pleșca Manea, 1998)

Activarea factorilor coagularii

Principiile generale ale cascadei coagulării sunt:

1. Declanșarea și desfășurarea reacțiilor enzimatice în cascada ale factorilor plasmatici ai coagulării. Aceste procese implică activarea secvențială a zimogenilor plasmatici (proenzime inactive) de către proteazele serinice. Fiecare proteaza (factor plasmatic al coagulării) catalizează în acest caz următoarea reacție zimogen-proteaza prin clivarea legăturilor peptidice.

Factori ai coagulării cum ar fi protrombina (factorul II), factorul VII, IX, X sunt proteaze care au în centrul lor activ aminoacidul serina, și sunt sintetizați la nivelul ficatului, condiționat de vitamina K, în lipsa căreia se sintetizează precursori inactivabili ai protrombinei și factorilor VII, IX, X. Rezultatul acestei cascade activatoare de factori plasmatici este formarea trombinei.

2. Transformarea fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă, sub acțiunea trombinei.

3. Fiecare reacție ce apare pe parcursul cascadei rezultă din asamblarea unui complex ce este compus din enzima (factor de coagulare), substrat (zimogenul fact coagulării) și un cofactor (accelerator de reacție). Aceste componente sunt asamblate tipic pe un complex fosfolipidic și legate prin intermediul ionilor de Ca.

4. Intervenția cofactorilor coagulării: factorii V, VIII și HMWKG (High Molecular Weight Kininogen) care sunt proteine plasmatiche cu rol în coagulare, dar fără proprietăți enzimatice. Ei acționează prin alinierea proteinei activatoare și a zimogenului substrat, la suprafața fosfolipidică a plăcuțelor, în pozițiile ideale pentru interacțiunea lor.

5. Odată activată, cascada coagulării trebuie restricționată la nivelul injuriei vasculare, pentru a preveni coagularea în întreg arborele circulator. La procesul coagulării participă o serie de factori cu acțiune procoagulantă care au o triplă proveniență: din plasmă, din țesuturi și din plachetele sanguine.

Mecanismul coagulării se desfășoară pe două căi: **extrinsecă**, de origine tisulară, și **intrinsecă** de origine plasmatică, fiind declanșat de leziunea vasculotisulară și încheindu-se odată cu formarea cheagului ce asigură hemostaza definitivă.

Etapele coagulării constau în:

- generarea protrombinazei (pe cale extrinsecă și intrinsecă)
- generarea trombinei
- formarea și stabilizarea fibrinei
- faza trombodinamica a coagulării

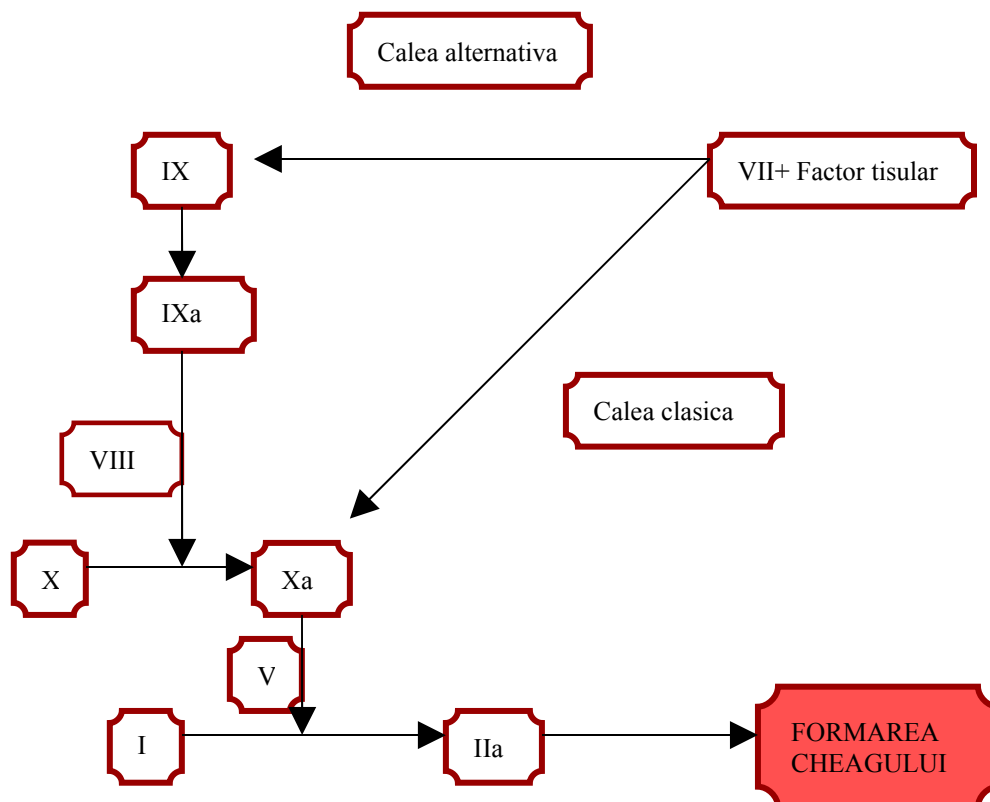


Fig. 21. Schema simplificată a căilor extrinseci ale coagularii (Cucuianu, 1994)

Generarea protrombinazei

1.-pe cale extrinsecă

Celulele țesutului perivascular lezat eliberează un lichid celular care conține tromboplastina tisulară și un factor fosfolipidic-cefalina.

În contact cu sângele extravazat la nivelul leziunii vasculare, tromboplastina tisulară, în prezența ionilor de Ca, se combină cu factorul VII plasmatic și formează produsul intermediar I, lăsând liberă cefalina.

Produsul intermediar I activează apoi FX plasmatic inactiv; FX activat împreună cu cefalina formează produsul intermediar II. Acesta interacționează cu FV plasmatic, rezultând protrombinaza care va activa protrombina în trombină.

2.-pe cale intrinsecă

Această cale este declanșată prin activarea FXII plasmatic de către leziunea rugoasă vasculară (activare de contact).

Un rol important în mecanismul activării factorului XII îl are kininogenul cu greutate moleculară mare (HMWKG-F. Fitzgerald). Acesta este adsorbit pe fibrele de collagen lezionale și se activează transformându-se în kinina. Kinina activează la rândul său FXII, clivându-l ușor în F XIIa și activa F XI. F IX se combina cu F VIII și rezultă produsul intermediar I. Produsul intermediar I format, similar celui din calea extrinsecă, în prezența factorului 3 plachetar (Fp3) va activa FX plasmatic. După activarea FXa plasmatic urmează atât pentru calea extrinsecă cât și pentru cea intrinsecă, calea comună finală: FXa împreună cu Fp3 formează produsul intermediar II. Acest produs interacționează cu FV plasmatic rezultând protrombinaza. Protrombinaza odată formată va activa protrombina (F II) la trombina.

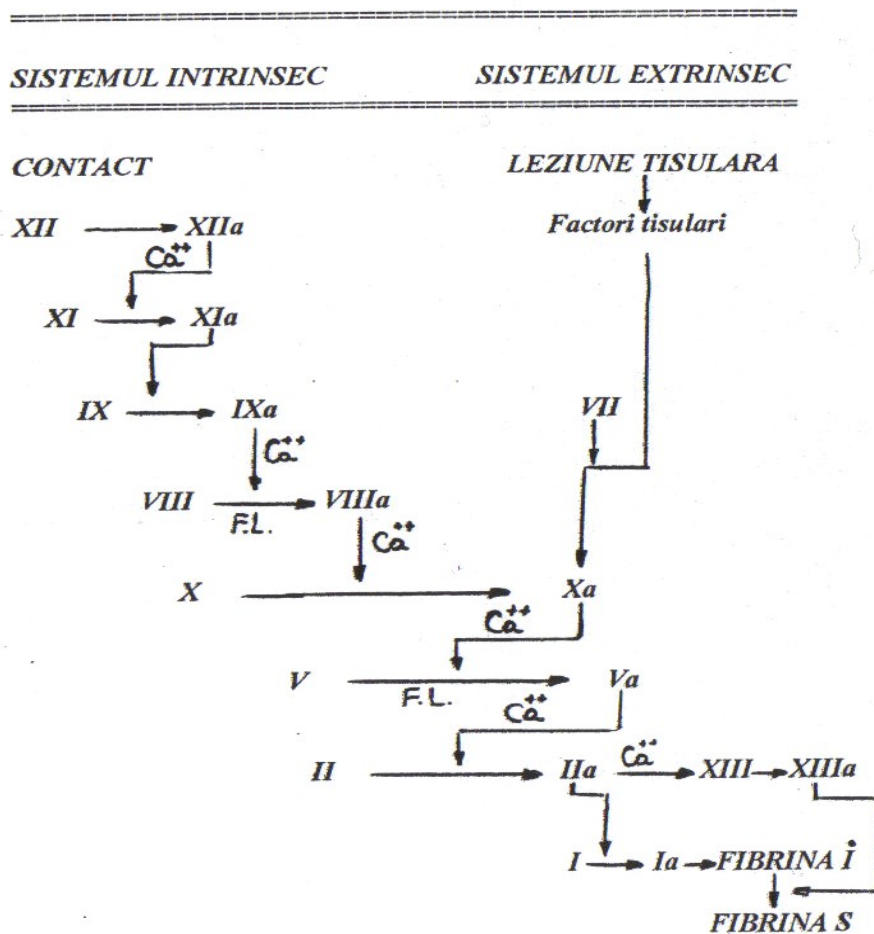


Fig. 22. Schema coagulării (dupa Macferlane)

Generarea trombinei

1.-pe cale extrinsecă: protrombinaza generată pe cale extrinsecă, acționează asupra FII plasmatic-protrombina, generând trombina în cantitate foarte mică. Această trombină nu acționează asupra fibrinogenului, ci se întoarce prin feed back la nivelul unei faze anterioare, acționând asupra trombusului plachetar pe care îl transforma din forma laxă în cea fermă și declanșează fenomenul de eliberare din interiorul trombocitelor a factorilor plachetari cu rol important în declanșarea căii intrinseci.

2.-pe cale intrinsecă: protrombinaza generată pe această cale în cantitate mare, acționează asupra protrombinei, clivând-o în trombină și 2 fracțiuni proteice. Trombina generată pe cale intrinsecă are capacitatea de a continua reacțiile în cascada, atacând moleculele de fibrinogen(F I).

Trombina deține și alte roluri în procesul de hemostaza: induce direct agregarea și secreția plachetară, activează endoteliul vascular generând molecule de adeziune a leucocitelor și o varietate de alți mediatori (fibrinolitici, vasoactivi-NO, PGI₂ sau cytokine-PDGF). De asemenea, monocitele din focarul inflamator pot fi activate direct prin acțiunea trombinei.

Formarea și stabilizarea fibrinei

Presupune două procese: 1.-transformarea fibrinogenului în fibrină
2- stabilizarea fibrinei

1. Transformarea fibrinogenului în fibrină: trombina formată anterior, acționează ca o enzimă proteolitică asupra moleculei de fibrinogen, clivând din acesta mai întâi o pereche de fibrinopeptide A și apoi o pereche de fibrinopeptide B rămânând în final din molecula de fibrinogen doar un monomer. Acest proces se desfășoară în prezența factorului 2 plachetar (Fp₂) eliberat din plachetele sanguine în timpul metamorfozei vascoase. După formarea monomerilor de fibrină, aceștia suferă două procese de polimerizare. În urma dublei polimerizări ia naștere cheagul lax de fibrină nestabilizată, solubilă. În această fază, fenomenul este încă reversibil. În ochiurile rețelei de fibrină formate sunt captate eritrocitele, formându-se așa numitul cheag (trombus) roșu.

Concomitent cu procesul de formare al fibrinei are loc și prelungirea vasoconstricției reflexe produsă în timpul vascular al hemostazei prin substanțe chimice cum ar fi: serotonina-eliberată de plachetele sanguine (Fp₅) în timpul fenomenului de eliberare(degranulare).

2. Stabilizarea fibrinei: rolul principal în formarea ireversibilă a cheagului definitiv îl deține factorul XIII, denumit factorul stabilizator al fibrinei. Sub acțiunea FXIII se formează fibrina i(insolubilă) stabilizată prin înlocuirea punților de hidrogen realizate în timpul polimerizării transversale cu punți

disulfurice între monomerii de fibrina. După formarea sa, cheagul stabilizat de fibrină fixează fibroblaștii din țesutul conjunctiv perilezional.

Tot sub acțiunea FXIII se produc legături covalente între fibrină și fibronectină cu ajutorul căreia fibrina se leagă de colagenul peretelui vascular. Fibronectina este considerată o glicoproteină de adeziune (Alături de fibrinogen, factorul von Willebrand și trombospondină), fiind recunoscută de receptorii celulari specifici denumiți integrine. Principala sursă de fibronectină plasmatică este hepatocitul, dar ea este produsă și de endoteliul vascular, fibroblaști și macrofage (49).

Faza trombdinamica a coagulării

Pentru a deveni mai rezistent, cheagul de fibrina I, suferă două procese fizice, sinereza și retracția sa.

1)**Sinereza**-constă în remanierea cheagului lax de fibrina prin eliminarea unei cantități mici de apă și electroliți din ochiurile rețelei de fibrina. Cheagul devine astfel mult mai omogen structurat, crescându-i rezistența mecanică. Se formează în acest mod cheagul lax omogen reticulat cu un volum redus cu 15% față de cel format anterior sinerezei, în structura căreia există plachetele sanguine responsabile pentru procesul de retracție ce urmează.

2)**Retracția cheagului**-constă în formarea cheagului ferm, dens, redus la 1/8 din volumul anterior, datorită acțiunii trombasteninei, proteina contractilă din citoplasma plachetelor sanguine.

Reglarea procesului de coagulare

În absența sistemelor de control și autolimitare, procesul de coagulare ar depăși limitele fiziologice admise, s-ar consuma la fiecare microleziune vasculară întreaga cantitate de substrat disponibilă, cu efecte dezastruoase pentru organism.

Sistemul inhibitor al coagulării este compus din inhibitori fiziologici ai coagulării și inhibitori patologici.

1)Inhibitorii fiziologici sunt reprezentați de:anticoagulanți ce acționează împotriva factorilor intermediari ai coagulării. Cei mai importanți reprezentanți ai acestei categorii sunt:antitrombina III(AT-III), cofactorul II al heparinei (HCII), inhibitorul căii mediate de factorul tisular și sistemul proteinei C.

2)Inhibitorii patologici ai coagulării sau antifactorii sunt reprezentați de anticorpi specifici împotriva factorilor plasmatici ai coagulării. Rolul lor este de a neutraliza în mod specific factorii procoagulanți cum ar fi: antifactorul VIII,

antifactorul IX ce apar în hemofilia de tip A sau B. Rareori au fost puși în evidența anticorpi împotriva factorului III, XI, XII și XIII.

FIBRINOLIZA

Importanța cunoașterii fenomenului de fibrinoliza decurge și din necesitatea de a preveni fenomenele trombotice.

Fibrinoliza, deși este considerată un fenomen independent ce constă în degradarea enzimatică a fibrinei de către plasmina, se desfășoară în strânsă corelație cu hemostaza fiziologică.

Sistemul fibrinolitic este format din activatori și inhibitori ai fibrinolizei. Buna funcționalitate a acestui sistem are drept efect pe de o parte degradarea cheagurilor de fibrina de la suprafața endoteliilor vasculare lezate, prevenind astfel trombozele vasculare, iar pe de altă parte, evitarea lizei premature a fibrinei și implicit apariția hemoragiilor.

Plasminogenul este o beta globulină de origine hepatică. Ea reprezintă precursorul inactiv al plasminei; el este activat de către activatorul tisular al plasminogenului sau de urokinaza.

Conform ipotezei lui Sherry, plasminogenul și proactivatorul său sunt înglobați în cheagul de fibrină în momentul formării acestuia, în circulație fiind adsorbiți pe moleculele de fibrinogen.

Cheagul de fibrină odată format la nivelul leziunii vasculare, stimulează celulele endoteliale care eliberează lizokinaza și activatori tisulari. Aceștia pătrund în cheag și sunt responsabili de activarea proactivatorului și apoi a plasminogenului în plasmină.

Plasmina rezultată în urma activării plasminogenului este o enzimă proteolitică care poate degrada preferențial fibrina dar și alte substanțe proteolitice: fibrinogenul, FV, FVIII, AT-III.

De reținut este faptul că plasmina acționează numai în interiorul cheagului de fibrină, orice cantitate cât de mică de plasmină ce iese din cheag fiind inactivată de alfa₂ atiplasmina din plasmă.

Acțiunea plasminei asupra fibrinei duce la dispariția cheagului datorită digestiei proteolitice a acestuia. Din fibrină se formează peptide (FDP-produși de degradare ai fibrinei) care au proprietăți anticoagulante. FDP cu molecula mare (X, Y) inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină iar cele cu moleculă mică (D, E) inhibă aderența și agregarea plachetară.

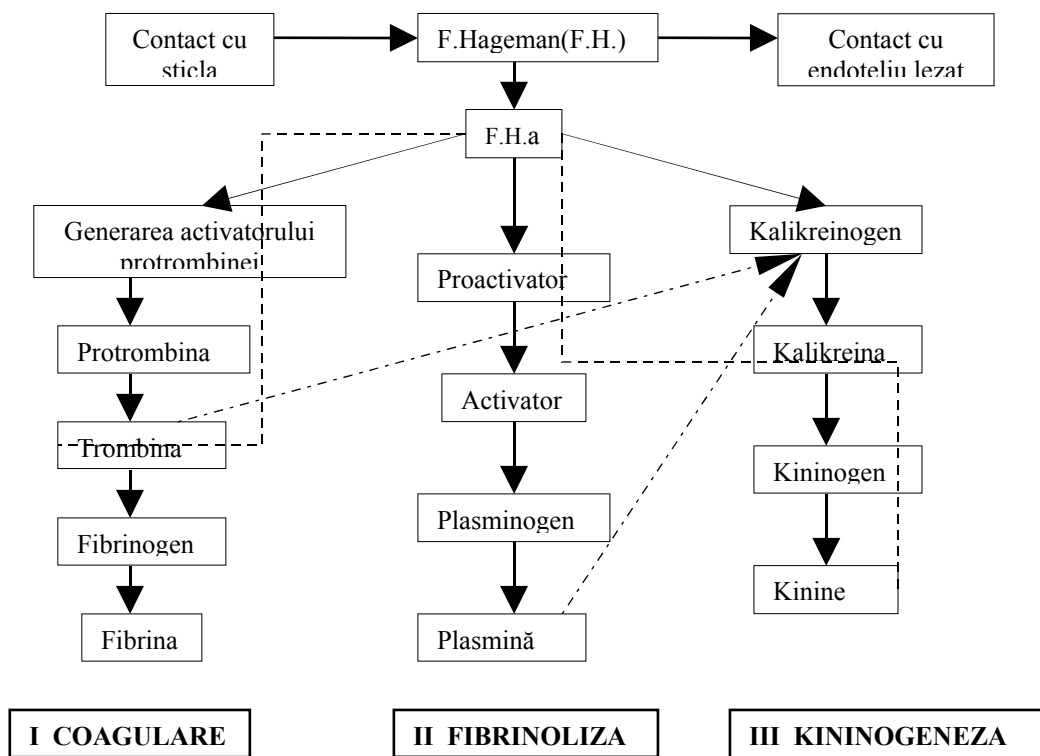


Fig. 23. Conexiuni între coagulare, fibrinoliză și kininogeneză (Păun, 1997)

Reglarea procesului fibrinolitic

Fibrinoliza fiziologică este rezultatul interacțiunii complexe între activatorii și inhibitorii săi.

Activatorii fibrinolizei: activatorul tisular al plasminogenului (t-PA)

Acest activator se găsește mai ales în endoteliul venelor de calibru mic. Este sintetizat în citoplasma celulelor endoteliale, este stocat în vezicule citoplasmatică și apoi, în condiții de hipoxie, efort fizic sau administrare de adrenalină sau vasopresină, prin stimulare beta adrenergică este eliberat. Simultan se eliberează și factorul von Willebrand. Concentrația acestuia în plasmă este foarte mică, el fiind rapid captat și inactivat în ficat.

Urokinaza (activatorul plasminogenului de tip urinar) u-PA

Urokinaza este sintetizată în celulele endoteliale, epiteliale, în macrofage, epiteliul mucoasei gastrice, sub formă inactivă de prourokinaza (proenzima cu activitate redusă fibrinolitică în contact cu fibrina). Sub acțiunea plasminei sau kalikreinei, prourokinaza trece în forma sa activă, urokinaza care

este și ea o proteaza serinică. Sub această formă poate fi decelabilă în plasmă, urina, lichid seminal, colostru.

La nivelul celulelor epiteliale, u-PA are rolul de a degrada eventualele depozite de fibrină, pentru a menține permeabile, ductele și canalele excretoare.

Kinazele bacteriene: streptokinaza produsă de anumite tipuri de streptococci hemolitici, stafilokinazele, kinaze ale bacilului Escherichia Coli, pseudomonas, activează procesul fibrinolitic realizând complexe cu plasminogenul, pe care îl activează.

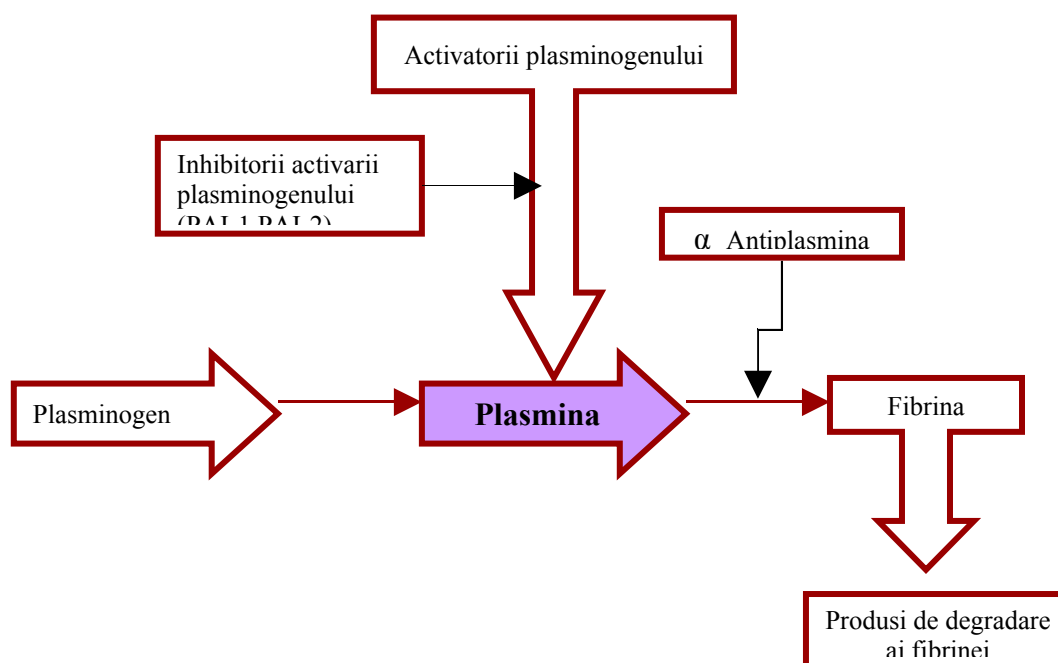


Fig. 24. Controlul sistemului fibrinolitic (Ion, 2004)

Inhibitorii fibrinolizei:

Inhibitorii activatorului plasminogenului (PAI) inhibă atât t-PA cât și u-PA. Alături de alfa1antitripsină, alfa 2 antiplasmină, antitrombină III, PAI-2 și C1-inhibitor, face parte din familia serpinelor. Este sintetizat de hepatocite, de celulele musculare netede și în granulele dense ale trombocitelor.

S-a constatat ca sinteza de PAI-1 la nivelul hepatocitelor este stimulată de insulină în timp ce sinteza sa la nivel endotelial este stimulată de interleukina-1. Stimularea în exces a sintezei de PAI-1 duce la apariția efectelor

nefaste, cum ar fi incapacitatea de a resorbi depozitele de fibrina de la nivelul vascular, accentuarea fenomenului de fibroza la nivelul unor organe cum ar fi pulmonul.

Alte substanțe proteice cu rol în inhibarea fibrinolizei sunt: alfa1-antitripsina, alfa2-macroglobulina, inhibitorul fracției C1 a sistemului complement.

ROLUL ENDOTELIULUI VASCULAR ÎN COAGULARE ȘI FIBRINOLIZA

Există o stransă interdependență între sistemul coagulării, fibrinolizei și al kininelor vasoactive, asigurată în primul rând de fact XII-Hageman. Acesta, în forma sa activată este implicat în generarea activatorilor protrombinei și implicit a trombinei (în sistemul coagulării) în inițierea proactivatorilor plasminogenului generator de plasmă cât și a lanțului kininoformator ce porneste de la activarea prekalikreinei în kalikreină.

Interconexiunile între cele trei sisteme, coagulare, fibrinoliza, kininogeneza, sunt întreținute și de trombina și plasmina, enzime proteolitice care au capacitatea de activare a prekalikreinei, declanșând astfel formarea kininelor.

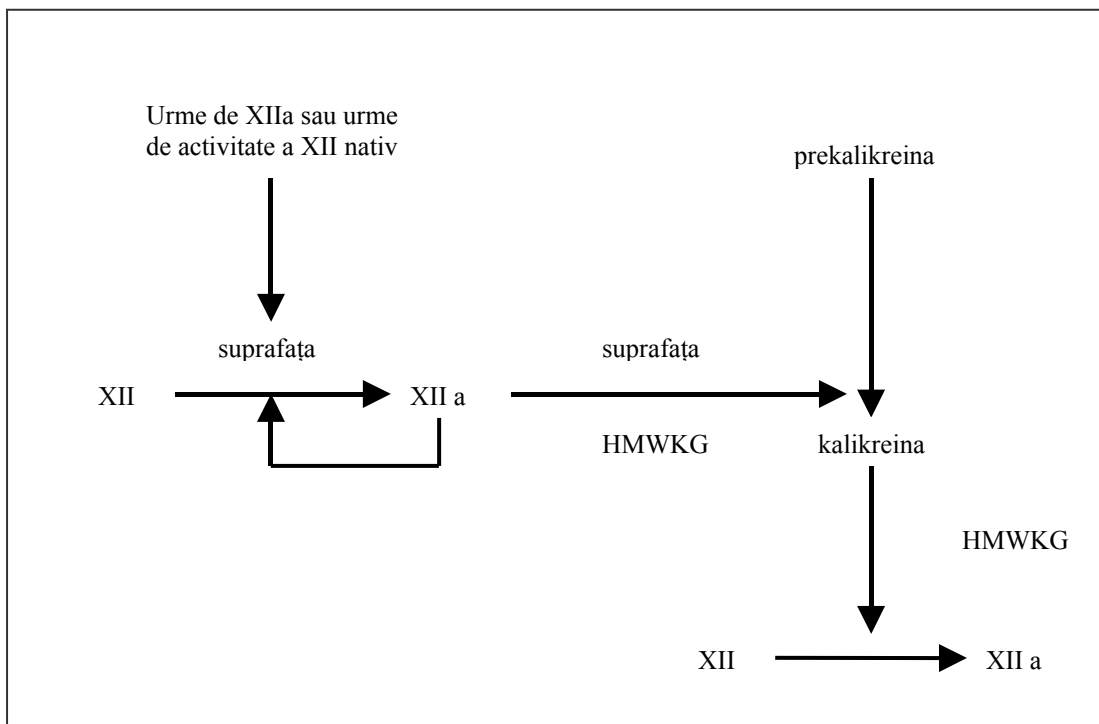


Fig. 25. Fenomenele care inițiază activarea prin contact. Kininogenul cu greutate moleculară mare are rol de cofactor (Cucuianu, 1994)

Celulele endoteliului vascular au atât proprietăți hemostatice procoagulante cât și antitrombotice. În cazul producerii unei leziuni vasculare cu afectarea structurilor subendoteliale, fibronectina și colagenul favorizează declanșarea căii extrinseci a coagulării.

Trebuie menționat faptul că celula endotelială sintetizează și depozitează în corpii Weibel-Palade, factorul von Willebrand-responsabil pentru aproximativ 40% din fenomenul de adeziune plachetară, proces care are loc în prezența ionilor de calciu.

În momentul activării celulelor endoteliale de către trombina, interleukina-1 și factorul de necroză tumorală (TNF), factorul von Willebrand este secretat în plasmă. Acest factor mai este sintetizat și de megakariocite fiind conținut în granulele alfa ale plachetelor sanguine și având rolul de a consolida agregatele plachetare.

În scop hemostatic acționează și alte substanțe cu origine endotelială cum ar fi: EDCF, endotelina și angiotensina II au efect vasoconstrictor de importanță majoră în timpul parietal al hemostazei.

Contrar celor menționate, în condiții fiziologice, celulele endoteliale prin producerea de prostaciclina, NO, adenozină, substanțe cu rol vasodilatator antiagregant și antisecretor plachetar, mențin la parametrii normali curgerea sângelui prin vase. Se manifestă astfel rolul inhibitor al coagulării, în lipsa leziunilor vasculare.

De asemenea, trombomodulina, substanța glicoproteică considerată a fi receptorul endotelial pentru trombina, în prezența ionilor de calciu, realizează complexe cu aceasta și activează proteina C. În acest moment, trombina nu-și mai exprimă rolul sau procoagulant asupra fibrinogenului ci, datorită proteinei C, coagularea este inhibată.

Tot cu efect inhibitor asupra factorilor coagulării acționează și antitrombina III care se fixează pe suprafața celulelor endoteliale, la nivelul heparinsulfatului, pentru care AT-III are o mare afinitate (47).

EXPLORAREA HEMOSTAZEI

Investigarea pacientului de către laborator folosește la început o baterie de teste care localizează sindromul respectiv într-o anumită fază a echilibrului biologic al bolnavului. Testele trebuie să aibă următoarele caracteristici:

- să fie simple pentru a putea fi executate în orice laborator;
- să fie rapide pentru a putea da rezultatele într-un timp cât mai scurt;
- să fie cuprinzătoare și sensibile pentru a putea decela cele mai mici tulburări în sensul unei hipocoagulabilități sau a unei hipercoagulabilități.

Rezultatele obținute vor putea defini tulburarea ca fiind hemoragică sau trombotică. Se trece apoi la practicarea unui studiu analitic al fazei afectate, studiu care va preciza care din factori este alterat și deci vinovat pentru producerea sindromului.

Explorarea analitică este efectuată cu metode caracteristice fazei afectate a cărei perturbare duce la sindroamele hemoragice corespunzătoare.

Tratamentul cu anticoagulante (heparină, trombostop) modifică rezultatele testelor de coagulare (heparina pe calea intrinsecă, trombostopul pe calea extrinsecă), de aceea nu se fac investigații decât după 48 ore de la sistarea tratamentului.

Teste care explorează hemostaza:

- numărarea plachetelor și cercetarea morfologiei lor pe frotiu sunt de mare importanță; numărul plachetelor condiționează deseori o hipocoagulabilitate (trombopenie, trombopatie) sau o hipercoagulabilitate (trombocitoză). Evoluția numărului lor în sensul scăderii bruște merge către un CID (coagulare intravasculară diseminată), iar în sensul creșterii bruște indică posibilitatea apariției unui sindrom tromboembolic;
- TS – timpul de sângerare dă indicații asupra hemostazei primare (mecanismul vascular și trombocitar), stadiu în care se formează trombusul plachetar; prelungirea sa indică o tulburare la acest nivel care poate ține fie de peretele vascular, fie de plachete;
- Testul fragilității capilare dă relații despre starea sistemului capilar;
- Timpul Howell (TH) este un test de coagulabilitate globală (mai sensibil decât TC-timp de coagulare) – în care sunt implicați toți factorii plasmatici (în afară de F VII) și plachetele; alungirea sa decelează o hipocoagulabilitate, despre care nu se poate ști dacă este de natură plasmatică sau plachetară; diferențierea se face prin compararea rezultatelor acestuia cu cele ale PTT sau PTTK. TH este testul cu care se monitorizează tratamentul cu heparină;
- PTT (timp de tromboplastină parțială) și PTTK (timp de tromboplastină activat prin adaos de caolin) sunt teste de coagulabilitate plasmatică a căii intrinseci în care nu sunt implicate plachetele; de aceea orice anormalitate a valorilor sale este de natură plasmatică interpretat în paralel cu TH dă indicații valoroase
- Timpul Quick (TQ) este testul de coagulabilitate plasmatică a căii extrinseci; el dă indicații asupra nivelului F VII, X, V, II, I; orice alungire a sa trădează o insuficiență de sinteză sau un blocaj al unuia dintre acești factori, ceea ce necesită cercetarea fiecăruia

în parte; coroborate, rezultatele sale, cu cele al PTTK dau niște concluzii foarte interesante; TQ este, de asemenea, testul cu care se urmărește tratamentul cu anticoagulante de tip antivitamina K (trombostop);

- TPS (timpul de protrombină serică) este testul care dă indicații despre felul cum decurge coagularea în etapa ei superioară, adică cea în care sunt implicați factorii: XII, XI, IX, VIII, X, V și factorul plachetar; interacțiunea lor are ca rezultat protrombinaza, care consumă F II; scurtarea testului sub 40secunde trădează un insuficient consum al F II, ceea ce dovedește o deficiență a acțiunii oricărui dintre factorii mai sus citați; singur acest test nu poate preciza diagnosticul; diferențierea se poate face numai în corelare cu numărul plachetelor, TQ, PTTK;
- Dozarea Fgb (fibrinogenului) este foarte utilă în apariția unei coagulopatii de consum sau a unei fibrinolize, în care caz scade; de asemenea, instalarea unei boli tromboembolice este mult favorizată de un nivel crescut de Fbg;

Bateria de teste enunțate constituie necesitatea absolută a explorării minime a echilibrului fluido-coagulant. Se înțelege că trebuie îmbogățită cu teste specifice, atunci când situația bolnavului o cere. Cumularea evaluării observațiilor clinice cu rezultatele obținute de laborator cu testele de tiraj conduce la alegerea testelor specifice în scopul precizării tulburărilor apărute ca o consecință a defectelor calitative (nefuncționalitate datorate structurii anormale a moleculei proteinei respective) sau cantitative (deficiența sau absența factorului respectiv). Testele specifice pot măsura activitatea biologică a proteinelor coagulării, putând astfel defini tulburarea (38).

TULBURĂRILE HEMOSTAZEI

Tulburările hemostazei sunt rezultatul dezechilibrului raportului normal dintre cele două mecanisme: hemostaza și fibrinoliza. Ele vor antrena o schimbare la nivelul vaselor sangvine de calibru mare, mediu sau mic, care se exprimă clinic prin hemoragii sau prin tromboembolii.

Aceste degradări se pot petrece cu amplitudine mică și insesizabilă și pentru o durată scurtă de timp, revenirea la normal se face, în această situație, printr-un sistem de autoreglare și autoapărare, pe care sângele îl pune în acțiune atunci când este nevoie. Aceste fenomene sunt fiziologice.

Când dereglările sunt de mare amplitudine, cu repercutarea generală și pentru durată mare de timp, ele intră în cadrul patologiei și se pot manifesta ca sindrom hemoragic sau sindrom tromboembolic.

Ruperea echilibrului hemostatic poate fi consecutiva unei anomalii cantitative sau calitative a unuia din factorii participanți, deci dezechilibrul este

izolat și simplu; mai rar, el este asociat cu unul sau alți parametri, cum ar fi: peretele vascular, plachetele sangvine, proteinele plasmatice ale coagulării sau ale fibrinolizei.

Există și situații în care aceste perturbări nu au manifestări clinice și sunt relevate numai de explorările de laborator, în situația în care pacientul este supus unei urgențe chirurgicale care impune și investigații paraclinice.

Sindroame hemoragice

Sunt sindroamele care au tendința la sângerări abundente, generalizate, care apar spontan sau care se manifestă după un traumatism.

Sindroamele hemoragice pot fi consecința defectelor hemostazei sau excesului fibrinolizei. Invers, activitățile în exces ale coagulării, cu defecte ale fibrinolizei, pot duce la tulburări contrare, la fenomene de tromboză locală sau sistemică.

În funcție de elementele care intervin în procesul hemostazei: peretele vascular, plachetele, sistemul de coagulare plasmatică și sistemul fibrinolitic, se disting: *sindroame hemoragice vasculare, plachetare, plasmatice și fibrinolitice*. Aceste tulburări pot fi constituționale (congenitale), transmise deci genetic, dar pot apărea și în urma unei agresiuni și atunci se situează în grupa celor dobândite.

În cazul celor constituționale, tulburarea poate fi produsă de absența sau de nivelul scăzut al factorului incriminat, ceea ce duce la aspectele cantitative ale deficienței. În cazul în care factorul participant există fizic, dar fără activitate enzimatică, este vorba de un aspect calitativ al tulburării.

1. Tulburări vasculare

Acestea apar în situațiile în care endoteliul vascular prezintă alterări morfologice importante.

Aceste normalități pot fi puse în evidență clinic, fără un aport al laboratorului, deoarece posibilitățile sale în acest domeniu sunt foarte reduse la ora actuală. Numai testul fragilității capilare și timpul de sângerare ar putea da o oarecare orientare de diagnostic.

2. Tulburări plachetare

Aceste tulburări se datorează unui defect din hemostaza primară, care duce la perturbări ale aderenței plachetelor la endoteliu și în consecință la formarea unui trombus imperfect.

Tulburările plachetare pot fi cantitative și calitative. Cele cantitative pot fi datorate scăderii numărului de plachete – trombocitopenii.

Aspectul de laborator al *trombocitopeniilor* se prezintă cu un număr scăzut de elemente/mm³ și cu un timp de sângerare mai prelungit.

Din grupa trombocitopeniilor se pot cita

- *purpură trombocitopenică trombotică (PTT)*;
- *purpură trombocitopenică imunologică* – provocată de un anticorp din clasa IgG antagonist plachetar, care este absorbit pe suprafața plachetelor;
- *trombocitopenia produsă prin sechestrarea în splină a plachetelor*, care se produce în leucemiile limfactice cronice și în alte patologii asemănătoare;
- *trombocitopenia apărută în sindroamele de consum* (CID-coagulare intravasculară diseminată).

Cea de a doua categorie a tulburărilor plachetare sunt cele *calitative: trombopatiile*. Ele sunt consecința alterării structurale și metabolice ale plachetelor. Se datorează fie carenței enzimatică în ciclooxigenaze membranare (sinteza redusă de prostaglandine plachetare), ca în trombopatiile constituționale, fie datorită inhibării activității normale a plachetelor (aderare, agregare) de către medicamentele toxice sau metaboliți, ca în trombopatiile dobândite.

Trombopatiile datorate alergiilor medicamentoase apar la sensibilizarea cu droguri a plachetelor care determină producerea de anticorpi antiplachetari sau antidrog care se pune în evidența cu metodele TIRC (Testul inhibării retracției cheagului) și Karpatkin (Testul inhibării eliberării de F3 plachetar).

3. Tulburări plasmaticice

Acestea sunt datorate unui defect ce apare în faza definitivă a hemostazei, coagularea, care perturbă formarea trombusului și vindecarea plăgii.

Tulburarea rezultă din absența sau insuficiența funcțională a uneia sau mai multor proteine ale coagulării.

Insuficiența funcțională se poate datora fie unei anomalii de structură a moleculei proteinei, fie unei inhibiții a procesului de activare a stadiilor precursorare, fie inhibitorilor care acționează direct asupra proteinelor activate ale coagulării. Sunt posibile și tulburări funcționale mixte.

Tulburările plasmaticice pot fi ereditare sau constituționale; interesează de obicei un singur factor al coagulării și persistă la un nivel proximativ constant toată viața. Acest nivel variază la diverși bolnavi cu același tip de deficiență, realizând diferite forme clinice. Concentrația factorului deficient variază de la „urme” până la 25% din normal, iar manifestările hemoragice sunt proporționale cu gradul deficienței. La purtători, factorul deficient variază între 25% până la

100%. Majoritatea deficiențelor se datorează unei producții scăzute de factori normali. Există deficiențe cu producție normală de factori de coagulare dar, nefuncționali.

Tulburările plasmatică se clasifică după aspectele patogenice ale diferitelor faze ale coagulării. Astfel se disting anomalii ale căii intrinseci, ale căii extrinseci, ale căii comune și fazei finale (conversia fibrinogenului în fibrină).

În general, toate aceste anomalii sunt puse în evidență prin explorări de laborator.

Tulburări ale coagularii prin mecanism intrinsec

- Deficiența factorilor responsabili cu activarea coagulării și anume a kininogenului (HMWKG), a prekalicreinei, a factorilor XII și XI. Deficiența de factor XI a fost denumită multă vreme hemofilia C. În prezent este denumită „PTA deficiency” și împreună cu deficiența Hageman (F XII) fac parte dintr-un complex denumit „hemophiloid states” sau „hemophilia-like syndrome”, din cauza asemănărilor manifestărilor hemoragice cu cele din hemofilie.
- Hemofiliile sunt boli hemoragice constituționale, care au la bază un defect de coagulare plasmatică asemănător (lipsa fracțiunii coagulante a unei globuline antihemolitice, F VIII-C) și se caracterizează printr-o simptomatologie clinică asemănătoare, având o transmitere genetică identică (recesivă legată de sex).

Delimitarea lor în hemofilia A și hemofilia B, se hotărăște numai prin investigația de laborator. Hemofilia A este datorată deficienței de F VIII-C, iar hemofilia B se datorează deficienței de F IX .

Tulburări ale coagularii prin mecanism extrinsec

- Hipoproconvertinemia este un sindrom hemoragic datorat deficienței de F VII. Prezintă o formă congenitală și o formă dobândită. Studiată și decrisă de Alexander, a primit și denumirea de Parahemofilie Alexander.

Forma dobândită se găsește în asociere cu deficiența de F II, F IX, F X în avitaminoza K1; asociată cu deficiența de F II, F V, F IX, F X se găsește în afecțiunile parenchimului hepatic.

Tulburări ale căii comune a coagulării:

- Deficiența Stuart-Prower este un sindrom hemoragic congenital datorat deficienței de F X. Forma dobândită este rară și asociată, după cum am văzut mai sus, cu deficiență de F II, F VII, F IX și F V.
- Hipoproaccelerinemia este un sindrom hemoragic datorat deficienței de F.V. Owren care a individualizat-o, a mai denumit-o și

parahemofilie Owren, deoarece aspectul clinic este asemănător cu cel al hemofiliei. Hipoproaccelerinemia poate fi asociată cu deficiența altor factori plasmatici, II, VII, VIII, IX, X. Deficiența de F V asociată cu deficiența de F VIII se întâlnește în stadiile acute ale CID și în sindromul fibrinolitik acut.

- Hipoprotrombinemia este un sindrom hemoragic cu deficiență de FII. La început, acest termen a fost folosit pentru desemnarea oricărei diateze hemoragice cu timpul Quick prelungit. Ulterior, s-a constatat că timpul Quick este rezultatul acțiunii a patru factori: F II, F V, F VII, F X. Această identificare a dus la diferențierea sindroamelor hemoragice cu TQ prelungit. Deficitul de F II poate fi constituțional (congenital) sau dobândit. Deosebirea dintre ele este foarte importantă din punct de vedere terapeutic, deoarece numai forma dobândită poate fi corectată cu vitamina K. În ultimul timp au fost comunicate o serie de cazuri cuprinse nosologic în grupa hipoprotrombinemiilor și care sunt denumite *disprotrombinemii*. Acestea sunt tulburări în care genele inductoare ale sintezei de F II suferă o mutație în secvențialitatea aminoacizilor din structura acestei molecule, ceea ce duce la o sinteză de protrombină cu moleculă nefuncțională, care se pune în evidență numai pe cale imunologică.

Tulburări ale fazei finale, a conversiunii fibrinogenului în fibrină

- Afibrinogenemia este un sindrom hemoragic congenital, datorat deficienței factorului I (fibrinogenul). Deficiența fibrinogenului apare în acest caz din cauza defectului genelor, care în mod normal induc sinteza sa. În realitate, nivelul plasmatic nu este coborât la zero, ci este foarte redus (5mg/100 ml), încât poate fi considerat practic absent.
- Hipofibrinogenemia (fibrinogenopenie, fibrinopenie) este un sindrom hemoragic datorat unui nivel subnormal al fibrinogenului plasmatic. Din această categorie face parte sindromul dobândit, care se datorează consumului excesiv de fibrinogen („în vivo”) fie de o fibrinoliză acută-forma gravă, fie un sindrom CID.
- Disfibrinogenemia este un sindrom hemoragic congenital, cauzat de o sinteză anormală de fibrinogen cu molecula modificată calitativ, deși cu o funcționalitate viciată.
- Tot în această grupă se poate aminti deficiența de F XIII (FSF), afecțiune congenitală sau dobândită.

Anomalii mixte. Se întâlnesc o serie de anomalii dobândite, cum sunt următoarele:

- Cele provocate de asocierea anticoagulanților circulanți din anumite stări patologice (neoplasm, boala de colagen, complicații postpartum) cu proteine anormale, împiedicând astfel activarea unor factori plasmatici ca XII, XI, VIII, IX sau inhibarea protrombinazei.
- CID – coagularea intravasculară diseminată, coagulopatie de consum – accident frecvent declanșat în timpul apariției în circulație a trombinei ca o consecință a eliberării extractelor tisulare (în leucemii, afecțiuni neoplazice, decolarea prematură a placentei etc.); apariția urmelor de trombină în circulație, vor declanșa o serie de modificări:
 - agregarea plachetară cu eliberare de factori procoagulanți;
 - activarea factorilor plasmatici ai coagulării (XII, XI, VIII, IX, X, V, II) care vor duce la formarea fibrinei;
 - formarea monomerilor de fibrină care se vor depune pe vase și organe;
 - activarea sistemului fibrinolitic, digestia fibrinei și apariția de FDP (produși de degradare ai fibrinei) (38).

Clasificarea sindroamelor hemoragice și trombotice (Enache,1998)

- I. Sindroamele hemoragice de origine vasculară (purpura)
 - **Constitutionale:** - Boala Rendu-Osler-Weber
-Telangiectazia hemoragică constituțională
 - **Dobândite:**
 - Alergice: -Boala Hennoch-Schönlein
-Purpura vasculară disglobulinemică
 - Nealergice:-Scorbutul
-Purpurele simple diverse
- II. Sindroamele hemoragice de origine plachetară (purpura)
 - **Trombocitopenice**
 - PTI (purpura trombocitopenică idiopatică)
 - PTT (purpura trombocitopenică trombotică)
 - PT (purpurile trombocitopenice secundare diverse)
 - **Trombocitopatie**
 - Constituționale
 - Dobândite
- III. Sindroamele hemoragice de origine plasmatică
 - **Deficiența de F I**
 - Constituțională
-Afibrinogenemia
-Hipofibrinogenemia familială Risack
 - Dobândită

-Prin sinteza insuficientă de F I, ca urmare a unor afecțiuni hepatice grave

-Prin consum exagerat de F I, ca urmare a sindromului CID sau a sindromului de fibrinoliză primară

-*Disfibrinogenemia* (devierea codului informațional al sintezei moleculei de fibrinogen)

- **Deficiența de FII**

-*Constituțională* (pură)

-*Dobândită* (asociată cu deficiență de F VII, IX și X prin deficit de vitamina K)

-*Disprotrombinemia* (devierea codului informațional al sintezei moleculei de F II).

- **Deficiența de F V**

-*Constituțională* (parahemofilia Owren)

-*Dobândită* (pură sau asociată cu deficiență de F II, VII, IX și X)

- **Deficiență de F VII**

-*Constituțională* (parahemofilia Alexander)

-*Dobândită* (asociată cu deficiența de F II, IX, și X sau F II, V, IX și X)

- **Deficiența de F VIII – C**

-*Constituțională Hemofilia A*

Forma severă

Forma mediu-severă

Forma medie

Forma ușoară

Forma inaparentă

- **Deficiență de F VIII (complex)**

-Constituțională – (Boala von Willebrand)

- **Deficiență de F IX**

-Constituțională – Hemofilia B

- **Deficiență de F X**

-Constituțională – (Sindromul Stuart-Prower)

-Dobândită (în asociere cu deficiența de F II, VII și IX sau de F II, V, VII și IX)

- **Deficiență de F XII**

-Constituțională (Diateza Hageman)

- **Deficiența de F XIII**
 - Constituțională (Deficiență de FSF)
 - Dobândită (secundară unor afecțiuni hematologice sau oncologice)
- IV. Sindroame hemoragice prin fibrinoliză
 - Sindromul fibrinolitik acut (fibrinoliză primară)
 - Sindromul CID (fibrinoliză secundară)
- V. Sindroame tromboembolice (BTE)
 - Sindromul de hipercoagulabilitate
 - Tromboza periferică: venoasă sau arterială
 - Tromboza viscerală: venoasă sau arterială
 - Sindromul CID.

BIBLIOGRAFIE

1. **AIRINEI N.G. , BADIU G., AIRINEI RALUCA.,-** *Homeostazia hidro electrolitică*, Editura Callas Print, Mangalia, 2006
2. **ANDREESCU C. –** *Bolile pulpei dentare*, Ed.Cerma, București, 1998
3. **ARAMĂ S. –** *Fiziopatologie*, Ed.Cerma, București, 1999
4. **BABA A. I., GIURGEA R. –** *Stresul, adaptare și patologie*, Ed. Academiei, București, 1993
5. **BABSKY E.B.,KHODOROV B.I.,KOSITSKY G.I.,ZURKOV A.A. –** *Human Physiology* Mir Publishers Moscow, vol I, 1989
6. **BACIU I. -** *Fiziologie*, Ed.Didactica și Pedagogica , București, 1997
7. **BADESCU M, CIOCOIU M. –** *Compendiu de fiziopatologie generală*, Ed. Vasiliana Iași, 2001
8. **BADIU G., PAPARI A –** *Controlul nervos al funcțiilor organismului*, Ed. Fundatiei A.Șaguna, 1995
9. **BADIU G., PAPARI A. –** *Adaptologie umană*, Ed. Fundatiei A. Șaguna, Constanța, 1999
10. **BADIU G., IONICA N. –** *Lucrări practice de fiziologie*, Constanța, 1993
11. **BARBU R. –** *Fiziopatologie*, Ed. Medicală, București, 1983
12. **BĂRĂ C. –** *Imunologie fundamentală*, Ed. Medicală, București ,1996
13. **BERNE R.M., LEVY M.W.N. –** *Principles of Physiology* Second Edition, Mosby Year Book, London, 1996
14. **BERNE R.M., LEVY M.W.N. –** *Principles of Physiology* 3rd Edition, Mosby Year Book, London, 2000
15. **BEST AND TYLOR' S –** *Physiological Basis of Medical Practice*, 12-th edition, John B. West Editor, 1990
16. **BEYER T., PRICE SL., -** *The errors in lattice energy minimisation studies*, Crist.Eng.Comm,vol34, 2000

17. **BOBIK A., CAMPBELL J.**, - *Vascular deriver growth factors: cell biology, pathophysiology and pharmacology*, Pharmacological Rewiews, 45, 1(42), 1993
18. **BOTA C.**, *Fiziologie*, Ed. Globus, București, 2000
19. **BRANDY L., LYNN A., HORKENHAM M., GOTTFELD Z.**, - *Systemic interleukim- 1 induced early and late patterns of c-fos mRNA expression in brain*. J.Neurosci. 14, 4951-4964, 1994
20. **BRATUCU L.** *Fiziologie (vol. I, II)*, Litografia U.B.B. , Cluj-Napoca, 1996
21. **CARDAN E., CRISTEA I., CHIOREANU M.** – *Medicină intensivă – vol.1*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1997
22. **CEAMITRU N.**- *Fiziopatologie generală*, Ed. Ex Ponto, Constanța, 2000
23. **CIRSTEA M.** – *Reacții alergice*, Ed. Academiei, București, 1983
24. **CIRSTESCU A.**, *Fiziopatologie specială. Lucrări practice*, Ed. FLEMING, Timișoara, 1984
25. **CIUCUREL C.** – *Fiziologie*, Ed. Universitaria, Craiova, 2005
26. **COCULESCU M.** – *Endocrinologie clinică, Ediția I-a*, Ed. Medicală, București, 1995
27. **COLITA A., OSTROVEANU D., NICOARA S.** – *De la hemograma manuală la hemograma automată*, Ed. Universitara “Carol Davila”, București, 2005
28. **COSTULEANU M.**- *Fundamente de fiziopatologie*, Ed. Cantes, Iași, 1999
29. **CUCUIANU M., RUS H.G., NICULESCU D, VONICA A.** – *Biochimie – aplicații clinice*. Ed.Dacia, Cluj-Napoca, 1991
30. **CUCUIANU M., TRIF I., CUCUIANU A.** – *Hemostza – biochimie fiziopatologie, clinica*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977, 1985
31. **DANOIU M.**, *Fiziologie*, Editura Universitaria, Craiova, 2001
32. **DEJICA D.** – *Tratat de imunologie clinica*, Ed. Dacia, Cluj, 1997
33. **DINU M., COLEV V., BADESCU M.** – *Fiziopatologie generală*, Ed. Lit. IMF, Iași, 1998

34. **DOROFTEIU M.**, - *Mecanismele homeostaziei sangvine-implicații clinice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1989
35. **DRUGARIN D.**- *Fiziologie. Mediul intern. Sânge*, Ed. Mirton, Timișoara, 1999
36. **DRUGARIN D., MEDERLE C., COCARLA D., GOTIA S., NOVEANU L., CRASNIC D., MATEESCU R., BUNU C., SISKA I.** - *Fiziologie renală. Fiziologia glandelor endocrine*, Ed. Lito UMF, Timișoara, 2000
37. **DUNCAN G.** – *Bolile metabolismului*, Ed. Medicală București, 1966
38. **ENACHE FLORICA, STUPARU MARIA** – *Diagnosticul de laborator în hemostază*, Ed. All, București, 1998
39. **FLOREA M.** - *Explorari clinice și morfofuncționale în medicina*. Editia a 3-a , EdTipomur, Targu Mures, 1993
40. **LILIOS GABRIELA** – *Aspecte fiziopatologice în șocul traumatic*, Ed. Ovidius University Press, Constanța, 2006
41. **GANON W.F.** – *Review of medical physiology*, Ed. Appleton & Lange, Connecticut, 1993
42. **GAVRILESCU N., MURESEAN D., POPA V.** – *Alergia*, Ed. Medicală, București, 1966
43. **GHEORGHE M.** – *Fiziopatologie clinică Generală*, Ed. Coresi, București, 2002
44. **GHERASIM L.** – *Medicina Internă*, Ed. Medicală, București, 1966
45. **GOTIA R.**, - *Sistemul oro-facial.Noțiuni de fiziologie*, Ed.Mirton, Timișoara, 1999
46. **GROZA P.** – *Fiziologie*, Ed. Medicală, București, 1991
47. **GUYTON A.C.** – *Fiziologie, Ediția a5-a (traducere Cârmaciu R.)*, Ed. Medicală Amaltea, București, 1997
48. **HAULICA I.**- *Fiziologie umană*, Ed. Medicală, București, 1996
49. **ION ILEANA** – *Hemostaza fiziologică*, Ed.Fundația “Andrei Șaguna”, Constanța, 2004

50. **IONCICA N. FARCAS C.** – *Fiziologie*, Ed. Ovidius University Press, Constanța, 2002
51. **IONITA H.** – *Hematologie clinică*, Ed. Lito UMF Timișoara, 2001
52. **IVANOVICI G., FUIOREA IOANA**, *Diagnosticul de laborator în practica Medicală*, Ed. Medicală, București, 1990
53. **LEVY J.** – *The human inflammatory responses. J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1286, 65-73, 1996
54. **MARIEB E.**, *Essentialis of human anatomy and physiology*, 7th Edition, Benjamin Cummings, San Francisco, 2003
55. **MARIN F.** (sub redacția) – *Tratat elementar de explorări clinice, biochimicoumorale și monofuncționale în medicină*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1998
56. **MARTINI F.H., BARTHOLOMEW E.F.**, *Essentialis of human anatomy and physiology* 2th Edition Upper Saddle River, Prentice Hall, NY., 2000
57. **MANOLE G.** -*Fiziopatologie clinica generală*, Ed. Coresi, București, 2002
58. **McCANCE K.L., HUETHER S.**- *Pathophysiology* , Ed. Mosby, Boston, 1998
59. **NEGRU T., SERBAN M.G.** – *Fiziopatologie*, Ed. Didactica și pedagogica, București, 1995
60. **NICOLESCU E.** - *Fiziologia glandelor endocrine*, Ed. Universitara” Carol Davila”, București, 1995.
61. **NICULESCU C.T., CARMACIU R., VOICULESCU B., SALAVASTRU C. NITA C. CIORNEIC.** - *Anatomia și fiziologia omului- compendiu*, Ed. Corint, București, 2003.
62. **OLINESCU A.** – *Interleukinele 10 și 12*, Viața medicală, 20/1999
63. **OLINESCU A.** – *Interferonul Gama*, Viața medicală, 28/1999
64. **PATON T., PATTON K.**, *Anatomy and physiology*, Mosby, St. Louis, 2003.
65. **PAUN R. și colectiv**, *Tratat de Medicina Interna-Hematologie-vol I*, Ed. Medicală, București, 1997

66. **PLESCA-MANEA LUMINITA** – *Manual de fiziopatologie generală*, Tipografia UMF Cluj-Napoca, 1998
67. **POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALĂCU V.** – *Imunologie medicală*, Ed. Universitară “Carol Davila”, București, 1998
68. **POPOVICI L., HAULICA I.** - *Patologia sistemului nervos vegetativ*, Ed. Medicală, București, 1982
69. **PRICE S.A., WILSON L.M.** – *Pathophysiology*, 4th Edition, Mosby Year Book Inc, New York, 1992
70. **PUIA LUMINITA** –*Lucrări practice de Fiziopatologie*, Lit. UMF Cluj-Napoca, 1992
71. **PURICE S.** – *Clinica medicala*, Ed. ALL, București, 1993
72. **PUSCAS I.**, - *Carbonic Anhydrase and modulation of physiologic and pathologic processes in the organism. Enzyme activators and inhibitors*, Ed. Helicon, Timișoara, 1994
73. **SARAGEA M., PERETIANU D.** – *Tratat de fiziopatologie*, Ed. Academiei, București, 1994
74. **SARBU V.,BRATU MARTA-** *Sistemul hemostatic al organismului*, Universitatea “Ovidius”, Constanta, 1994
75. **SCANLON C.VALERIE, SANDERS TINA**, *Essentials of anatomy and physiology*, 3rd Edition, Sanders, Philadelphia, 1999
76. **SOLOMON ELDRA PEARL**, *Introduction to human anatomy and physiology*, Saunders, Philadelphia, 1992
77. **SOLOTON S., ADRAGNA G** - *Human Anatomy & Physiology*, Second Edition , Saunders College Publishing 1990
78. **TEODORESCU-EXARCU I., BADIU G.** – *Fiziologie*, Ed. Medicală, București, 1993
79. **VRĂBETE MARIA.** – *Starea posttraumatică*, Ed. Sitech, Craiova, 1996
80. **VRĂBETE MARIA., NESTIANU A., GAMAN AMELIA.- Fiziopatologie generală**, Ed. Medicală Universitara, Craiova, 2003

81. **VANDER A.J., JAMES H., LUCIANO DOROTHY,LUCIANO S.**, *Human physiology:the mechanisms of body function*, 8th Ed., McGraw-Hill, New York, 2001
82. **VOINEA F.** – *Imunologie clinică*, Lit. Univ. "Ovidius", Constanța, 1994
83. **WEST J.B.**, *Respiratory physiology: the essential*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005