

2) diminuarea acțiunilor stimulative organo- și morfogenetice – atrofia involuțională, hormonală;

3) insuficiența proceselor reparative la distrucția structurilor (atrofia patologică).

*Manifestările* caracteristice atrofiei sunt micșorarea volumului și masei structurilor subcelulare, a celulelor, țesuturilor, organelor mai jos de limitele normale.

*Consecințele* atrofiei depind de caracterul acesteia. Orice atrofie este acompaniată de diminuarea proporțională a funcției structurii, însă, în timp ce hipofuncția în atrofia fiziologică este adecvată solicitărilor actuale și asigură homeostazia organismului în condiții optime (dar cu reducerea diapazonului de adaptabilitate), atrofia patologică conduce la deficiența funcției și dis-homeostazia organismului chiar și în condiții optime de existență.

#### **14. Sclerozarea**

Spectrul fenomenelor de regenerare patologică cuprinde sclerozarea, fibrozarea, ciroza și cicatrizarea.

*Sclerozarea* este procesul de regenerare patologică consecutivă necrozei celulare, indurația difuză sau în focare a organului datorită creșterii excesive a țesutului conjunctiv dens cu predominarea fibrelor de colagen asupra structurilor celulare. Procesul de sclerozare constă în substituția structurilor parenchimotoase specializate sau a țesutului conjunctiv specializat cu structuri acelulare.

*Fibrozarea* din punct de vedere morfopatologic reprezintă sclerozarea moderată a organului fără de indurații; de menționat că delimitarea strictă a acestor două fenomene – sclerozarea și fibrozarea – nu există, deseori punându-se între ele semnul echivalenței.

*Ciroza* este sclerozarea însoțită de deformarea organului.

*Cicatricea* reprezintă sclerozarea localizată în focarele de inflamație sau necroză.

*Etiologia* sclerozării:

a) acțiunea factorilor nocivi, care provoacă leziuni celulare directe și dezorganizarea țesutului conjunctiv (factori mecanici, fizici, chimici, biologici);

b) dereglări hemo- și limfocirculatorii locale și generalizate, care provoacă leziuni celulare (hiperemie venoasă, staza sanguină și limfatică, ischemie, insuficiența circulatorie sistemică);

c) distrofiile celulare;

d) toate tipurile de necroză;

e) inflamații cronice productive;

f) organizarea trombilor, a depunerilor de fibrină.

*Patogenia* sclerozării.

În linii generale sclerozarea reprezintă creșterea în exces a structurilor țesutului conjunctiv, care înlocuiesc structurile specifice parenchimotoase. Sclerozarea evoluează prin câteva variante patogenetice generale:

a) prin neogeneza (formarea *de novo*) a țesutului conjunctiv cu proliferarea fibroblaștilor, sinteza de către fibroblaști a colagenului, formarea extracelulară a colagenului (fibrilogeneza);

b) în lipsa proliferării fibroblaștilor, însă cu maturarea, îmbătrânirea țesutului conjunctiv și cu formarea intensă de colagen (ciroza hepatică circulatorie, nefroscleroza); acest proces se mai numește fibrosclerotic;

c) indurația organului din cauza colapsului (anihilării) stromei organului, dar fără de sclerozare propriu-zisă.

Din punctul de vedere al reversibilității procesele de sclerozare se divizează în:

a) sclerozare labilă, totalmente reversibilă;

b) sclerozare stabilă, parțial reversibilă;

c) sclerozare progresantă, ireversibilă.

Baza histologică a procesului de sclerozare sunt structurile țesutului conjunctiv. Țesutul conjunctiv lax constă din celule și structuri acelulare cu funcție de suport, troficitate și protecție. Fibroblaștii din țesutul conjunctiv se împart în fibroblaști slab diferențiați, fibroblaști maturi, funcțional activi și fibrociți puțin activi. Fibroblaștii produc componenții intercelulari – colagenul, elastina, proteoglicanii, glicoproteinele. Aceste celule participă la reglarea metabolismului, asigură stabilitatea structurală și arhitectonică a organului, efectuează interrelațiile epitelio-mezenchimale.

O funcție fundamentală a fibroblaștilor este sinteza colagenului, care se efectuează în ribozomii reticulului endoplasmatic rugos prin sinteza de molecule în formă de alfa-spirale (Procesul-cheie este sinteza oxiprolinei și oxilizinei.). Din 3 molecule de alfa-spirale se formează tropocolagenul (procolagenul) – forma de transport intracelular. Capetele moleculelor de procolagen sunt blocate de peptide nesprializate, care împiedică polimerizarea intracelulară a colagenului. La ieșirea din celulă peptidele terminale ale procolagenului sunt clivate de enzime speciale – colagenpeptidaze, iar ulterior, prin legături covalente transversale, acestea se agregă în fibrile cu concursul lizinoxidazei și ionilor de cupru ( $\text{Cu}^{2+}$ ). Fibrilogeneza colagenului începe cu unirea a 5 molecule de procolagen într-un cilindru cu diametrul de 3–5 nm – protofibrile răsucite în spirală. Protofibrilele se unesc în subfibrile (14–30 nm), cu formarea de fibrile, care, la rândul lor, se unesc în fascicule evidențiate la microscopul fonic.

În scleroză creșterea țesutului conjunctiv se modifică prin influențe nervoase și endocrine, prin dereglarea interrelațiilor dintre celulele țesutului conjunctiv, colagen, proteoglicani și epiteliocite, prin modificarea contactelor intercelulare, prin acțiunea mediatorilor celulari solubili (limfokine, monokine, fibrokine), prin intermediul mediatorilor „solizi”, insolubili (dețrit celular,

produsele dezintegrării celulare și a structurilor acelulare). Toate aceste mecanisme acționează prin feed-back la diferite niveluri.

Procesul de sclerozare include câteva etape:

a) alterarea – distrucția celulelor și a colagenului sub acțiunea factorilor patogeni;

b) fagocitarea de către macrofagi a produselor distrucției celulare;

c) producția de către macrofagele activate prin procesul de fagocitoză a factorilor fibrogenetici, care suscită proliferarea fibroblaștilor, iar aceștia din urmă intensifică sinteza colagenului.

În urma intensificării sintezei se creează un exces de colagen, care prin feed-back inhibă colagenogeneza transformând fibroblaștii activi în fibrociți inactivi și astfel diminuează sinteza de colagen.

Un alt proces inițiat de surplusul de colagen și orientat spre reducerea masei de colagen este activarea colagenolizei prin transformarea fibroblaștilor activi în fibroclăști – celule ce fagocitează colagenul.

Concomitent cu fagocitarea are loc și colagenoliza extracelulară, iar rezultatul final al acestor două procese este inhibiția creșterii țesutului conjunctiv, remodelarea și involuția acestuia. Astfel, procesul de sclerozare formează lanțul de efecte *alterare – inflamație – reparație*. Succesiunea de procese descrise conduce la stabilizarea țesutului conjunctiv prin echilibrarea proceselor de colagenogeneză și colagenoliză (de ex., cicatricca pe piele). Aceasta este prima variantă de evoluare a procesului sclerozant.

A doua variantă de evoluare a proceselor de sclerozare prezintă involuția țesutului conjunctiv și reducția masei prin predominarea colagenolizei asupra colagenogenezei.

A treia variantă reprezintă sclerozarea progresantă, care constă în predominarea colagenogenezei asupra colagenolizei cu

creșterea masei țesutului conjunctiv. Sclerozarea progresantă este rezultatul final al mai multor procese: al alterației masive a parenchimului și colapsului stromei, al acțiunii îndelungate, persistente a factorului patogen flogogen (de ex., în inflamația cronică), al proliferării abundente a fibroblaștilor, al inducției colagenogenezei prin hipoxie generală, în dereglări hemo- și limfo-circulatorii locale (de ex., în ischemie, hiperemie venoasă, stază), al acțiunii toxinelor, cataboliților, infiltrației organului cu celule sanguine și de altă origine, a dereglărilor homeostatice locale a creșterii țesutului conjunctiv, a defectelor congenitale ale sistemului colagenogenetic-colagenolitic. Numitorul comun al acestor procese este instalarea sclerozei și cirozei organului.

De rând cu mecanismele fibrogenetice, care conduc la sclerozarea progresantă, există mecanisme colagenolitice, care pot asigura involuția procesului sclerozant. Din aceste mecanisme fac parte funcția desmolică a epitelocitelor, colagenoliza intracelulară prin fagocitarea fibrelor de colagen cu digestia ulterioară a acestora (de ex., în uterul post-partum funcția de colagenofagi o efectuează macrofagele, fibroblaștii-fibroclăștii), colagenoliza enzimatică extracelulară, în special a hepatocitelor și macrofagele hepatice. Catabolismul colagenului se efectuează de către enzimele colagenolitice atât lizozomale (catepsina B, D), cât și nelizozomale (tripsina, colagenaza extracelulară) provenite din epitelocite, celulele de proveniență mezenchimală (de ex., în procesul inflamator colagenoliza este efectuată de către leucocitele neutrofile, macrofage, fibroblaști). Producția colagenazei este reglată de estrogene, androgene, mastocite, eozinofile, limfocite.

Consecințele sclerozării organului (miocardoscleroza, pneumoscleroza, nefroscleroza, ciroza hepatică) sunt micșorarea masei celulelor specializate și consecutiv insuficiența funcționa-

lă cu urmările respective (insuficiența cardiacă, respiratorie, renală, hepatică).

Semnificația biologică a sclerozării este dialectic ambiguă, întrunind consecințe favorabile și nefavorabile. Pe de o parte, sclerozarea marchează finisarea procesului patologic (de ex., inflamația), asigură reparația și regenerarea matricei intercelulare alterate de procesul patologic și astfel are o semnificație benefică. Concomitent cu aceasta sclerozarea asigură și regenerarea, deși incompletă, a organului la acțiunea tuturor agenților patogeni și în toate formele de alterație tisulară. Astfel, în unele afecțiuni ale pielii, de exemplu în ulcerările trofice, sau în ulcerul gastric și duodenal finalizarea procesului prin cicatrizare este o rezoluție favorabilă și o variantă de restabilire a funcțiilor de barieră a acestor organe. Pe de altă parte, incompetența funcțională a țesutului conjunctiv, care substituie țesutul specific și deformarea structurii, compromite organul sclerozat.

În funcție de patogenie principiile de tratament patogenetic al sclerozării organelor vizează stoparea fibrogenezei și stimularea collagenolizei. Stoparea fibrogenezei poate fi efectuată prin lichidarea proceselor cronice – a inflamațiilor, dereglărilor circulatorii, hipoxiei, distrofiilor, prin înlăturarea acțiunii factorilor nocivi de natură mecanică, fizică, chimică; prin administrarea imunomodulatorilor, imunosupresorilor, antiinflamatoarelor steroidice și non-steroidice, citostaticelor, a iatrogenelor (substanțe, care inhibă asocierea intermoleculară a collagenului), a antioxidanților, care inhibă formarea de legături laterale în molecula de collagen.