

4. Procese patologice tipice celulare

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

Clasificarea leziunilor celulare:

A. După consecutivitatea apariției:

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

B. După caracterul leziunilor:

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

C. După caracterul factorului etiologic:

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

D. După localizare:

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

E. După gradul leziunii

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

Manifestările leziunilor membranei celulare

Acțiunea patogenă a factorului nociv este în majoritatea cazurilor orientată spre membrana celulară. Indiferent de factorul etiologic și de caracterul leziunilor, dezintegrarea membranei declanșează următorii factori patogenetici secundari, care continuă procesul patologic celular.

Dereglarea permeabilității membranei celulare și a transferului transmembranar de substanțe.

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

Dereglarea transportului activ transmembranar de substanțe.

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

Anihilarea gradientului de potasiu.

În celula normală raportul concentrației potasiului intracelular și extracelular este de cca 4:1, ceea ce, de rând cu alți electroliți, creează gradientul electric și potențialul de repaus pentru celulele excitabile și, de asemenea, este necesar pentru funcționarea mitocondriilor. Echilibrarea concentrației potasiului intracelular și extracelular anihilează potențialul de repaus al celulei (depolarizare) și face imposibilă excitația celulei (inhibiție depolarizantă). Datorită creșterii concentrației ionilor de potasiu în sectorul extracelular, se micșorează și potențialul transmembranar al celulelor adiacente, măbind excitabilitatea, ce poate servi ca factor de imbold în declanșarea potențialelor de acțiune. Acest fenomen poate fi observat în cadrul infarctului miocardic, în care creșterea concentrației potasiului în focarul de necroză contribuie la apariția fibrilațiilor cardiace.

Anihilarea gradientului de sodiu.

În celula normală raportul concentrației sodiului intracelular și extracelular este de cca 1:20, ceea ce, de rând cu gradientul de potasiu și alți electroliți, creează gradientul electric și potențialul electric de repaus și de acțiune pentru celulele excitabile. Anihilarea gradientului de concentrație a sodiului la distrucția membranei este asociată cu pătrunderea intracelulară a acestui element, măbind presiunea osmotică intracelulară, creând un gradient osmo-oncotic, care inițiază pătrunderea apei în interiorul celulei prin osmoză, balonarea celulei, citoliza.

Anihilarea gradientului de calciu

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

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

Activarea enzimelor intracelulare

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

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

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

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

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

Consecințele și manifestările generale ale leziunilor celulare

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

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

4.1. Principiile și metodele de creștere a rezistenței celulelor intacte la acțiunea factorilor patogeni. Stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor celulare.

Influențele direcționate spre apărarea celulelor intacte de influențe patologice (profilaxia) și stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor (tratamentul), pot fi clasificate în două grupuri: medicamentoase și cele nemedicamentoase. Influențele nemedicamentoase sunt folosite cu scop de profilaxie, iar medicamentoase -pentru stimularea mecanismelor reparative în cadrul leziunilor. Ca bază a profilaxiei leziunilor celulare poate servi antrenamentul organismului la diferite influențe patologice: hipoxie moderată, hipotermie, efort fizic, factori stresogeni și a. La baza creșterii rezistenței organismului în acest caz stau mai multe mecanisme, care cresc activitatea sistemelor reglatorii, activează procesele energogenetice și plastice, activează mecanismele compensatorii și reparative celulare. Aceste fenomene sunt rezultatul activării aparatului genetic celular cu sinteza proteinelor specifice care măresc rezistența celulară față de factorii lezanti.

Administrarea preparatelor medicamentoase are ca scop limitarea influențelor patologice asupra celulei și (sau) întreruperea lanțurilor patogenetice a leziunilor. Respectiv acțiunea acestora este îndreptată spre:

- reducerea deficitului energetic și restabilirea mecanismelor energogenetice;
- protejarea membranelor celulare și a sistemelor enzimatic;
- corecția echilibrului ionic și a mecanismelor de transport transmembranar;

Corecția mecanismelor de transport transmembranar și a echilibrului ionic poate fi efectuată prin intermediul preparatelor care reglează transportul transmembranar a ionilor de K și Na (lidocaina, strofantina), inhibă transportul transmembranar a Ca^{2+} (antagoniști ai calciului) și prin administrarea soluțiilor de bicarbonat, fosfat, soluției hipertonică de glucoză. Deoarece transportul transmembranar și echilibrul ionic depind de starea fizico-chimică a membranei celulare și de metabolismul energetic, corecția dishomeostaziei ionice poate fi obținută prin normalizarea proceselor de sinteză, transport și utilizare a ATP-ului și protecția membranelor celulare și a sistemelor enzimatic.

Distrofia – proces patologic tipic celular cauzat de dereglările metabolice generale sau celulare și manifestat prin dereglări funcționale și modificări structurale ale celulei.

Distrofiile (cu excepția distrofiilor congenitale) nu prezintă entități nozologice, ci doar sindroame în componența maladiilor.

În funcție de aria afecțiunii distrofice distrofiile pot fi generale, care cuprind majoritatea țesuturilor organismului și locale cu afecțiunea preponderentă a unui organ (distrofia ficatului, rinichilor, miocardului).

În funcție de metabolismul predominant alterat se disting distrofii proteice, lipidice, glucidice, minerale.

Consecințele distrofiei. Distrofiile celulare conduc la alte procese patologice celulare (apoptoza, necroza), procese tisulare și de organ (inflamația, atrofia, sclerizarea) și procese integrale (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, insuficiența glandelor endocrine).

Apoptoza reprezintă un mecanism genetic de menținere a homeostaziei cantitative și calitative a populației celulare prin reducerea surplusului de celule sau înlăturarea celulelor neviabile.

Apoptoza, spre deosebire de moartea fiziologică și, în special de necroză, care cuprinde întregi populații celulare, este un proces individual, care se desfășoară într-o singură celulă. De rând cu aceasta, spre deosebire de necroză, care este provocată de factori patogeni extracelulari (endogeni sau exogeni), apoptoza este inițiată de programul genetic intrinsec celular.

Necroza

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în:

- a) moarte celulară fiziologică;
- b) moarte celulară patologică – necroza.

Moartea celulară fiziologică este înlăturarea din organism a celulelor îmbătrânite, care și-au realizat completamente potențialul funcțional în limitele programului genetic și urmează a fi înlocuite cu celule tinere – regenerarea fiziologică.

Necroza este sistarea ireversibilă a activității celulei, moartea celulei sau a unei părți de țesut, organ în organismul încă viu. Necroza poate fi definită ca moarte accidentală, violentă survenită de pe urma acțiunii factorilor nocivi extracelulari – fie endogeni (din însăși organismul), fie exogeni (parveniți din ambianță).

Consecințele necrozei

Consecințele necrozei la nivel celular sunt procesele post-mortem: liza celulei, autofagia și fagocitoza cu reutilizarea produselor asimilabile și excreția produselor neasimilabile.

Consecințele necrozei pentru organ constituie procesele patologice (inflamația), delimitarea (demarcația) zonei necrozate cu leucocite, macrofagi, fibroblaști, încapsularea, sechestrarea porțiunii necrotizate, regenerarea completă (restituția), regenerarea incompletă (sclerozarea).

Consecințele pentru organism sunt procesele patologice integrale mediate de resorbția produșilor de dezintegrare (reacția fazei acute, febra, toxemia, hiperkaliemia) și de abolirea funcției organului necrotizat (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, respiratorie). Severitatea consecințelor depinde de importanța vitală a organului necrotizat, volumul necrozei, capacitatea organismului de a compensa funcțiile organului necrotizat, capacitatea de reparație a structurilor necrotizate.