

provoacă și modificări în sistemul imun, demarând reacții imune de tip umoral și celular, hipersensibilitate de tip imediat sau întârziat, procese autoimune.

Durerea, care însoțește permanent inflamația, provoacă stres psiho-emoțional cu spectrul caracteristic de reacții neuro-vegetative, endocrine, metabolice.

Microorganismele și produsele activității lor vitale, substanțele din componența lor (pirogenele primare exogene), produsele alterației celulare (pirogenele primare endogene) provoacă *febră*.

Mediatorii inflamației provoacă leucocitoză (sau leucopenie), modificări ale spectrului proteic plasmatic (cu predominarea fracțiilor globulinice, în special a fracției de gama-globuline), diseminarea microorganismelor cu septicemie, focare inflamatoare secundare metastazice în organele distanțate de focarul primar, dereglări ale coagulabilității sângelui (coagularea intravasculară diseminată), șoc endotoxic etc.

Deși reacțiile generale ale organismului sunt sinergiste cu procesul inflamator local și destinate unui scop unic – anihilarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei, uneori acestea au și consecințe patologice (reacții alergice și autoimune, șoc endotoxic, coagularea intravasculară diseminată).

9.2. Particularitățile procesului inflamator în organele cavității bucale

Printre cauzele inflamației paradonțului prioritatea aparține stafilococilor. În prezent se consideră că rolul decisiv în patogenia inflamației paradonțului revine nu atât activității biologice a microorganismelor, cât răspunsului imunologic al organismului.

Schema participării microorganismelor la dezvoltarea procesului inflamator în parodont poate fi prezentată astfel: agenții infecțioși elimină toxine bacteriene (lipopolizaharide, acizi lipotehoici, muramil, dipeptid ș.a.), care activează osteoclaștii. Neutrofilele, trombocitele, monocitele și macrofagele atrase în focarul inflamator elimină prostaglandine, care pot activa direct osteo-

clăştii. Limfocitele activizate de microorganism de asemenea secretă un factor osteoclast-activator. Totalitatea factorilor locali și sistemici conduc la dezvoltarea parodontitei cu modificări distructive și resorbția ulterioară a țesutului osos.

Sistemul complementului participă de asemenea la inflamația parodonțiului, la distrugerea microflorei cavității bucale cu formarea complexului citotoxic. În urma activizării complementului se formează hemoatractanți pentru neutrofile și macrofage, necesare pentru fagocitoza complexelor imune din focarul inflamator.

La protecția tisulară în gingivite participă neutrofilele nesegmentate, macrofagele, mastocitele, eozinofilele, bazofilele. În inflamația acută sunt antrenate preponderent fagocitele active – neutrofilele.

Afecțiunile gingivale în debutul parodontitei se manifestă prin formarea unui infiltrat, preponderent limfocitar și macrofagal. Limfocitele elaborează limfokine, care permit migrarea în țesuturile parodonțiului a macrofagelor, neutrofilelor, fibroblaștilor, ce aderă la epiteliu și produc inflamație, care ulterior se răspândește spre rădăcina dintelui.

10. PROCESELE IMUNOPATOLOGICE ÎN ORGANELE CAVITĂȚII BUCALE

10.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice

Alergia (hipersensibilitatea) este sensibilitatea și reactivitatea exagerată și calitativ modificată a organismului la substanțele de natură antigenică și haptenică, care au la bază reacții imunologice (umorale și/sau celulare) asociate de leziuni celulare, inflamație, necroză.

Reacțiile alergice conțin în patogenia lor două tipuri de procese imunologice – umorale și celulare. Reacțiile alergice care au la bază reacții imune umorale reprezintă *hipersensibilitatea de tip imediat*; iar cele ce se bazează pe reacții imune celulare – *hipersensibilitatea de tip întârziat*.

Clasificarea patogenică a reacțiilor alergice Coomb's și Gell:

tipul I – *reacții anafilactice* (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasa IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofililor și mastocitelor interacționează cu antigenul din umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial) cu degranularea acestora și eliberare substanțelor biologice active;

tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)* (schema: alergen fixat + anticorpi liberi) – antigenul este parte componentă a membranei celulare (de ex., izoantigenele eritrocitare) sau reprezintă substanțe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului, iar anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului; interacțiunea are loc pe suprafața membranei celulelor proprii purtătoare de antigen, iar efectul patologic constă în distrucția celulelor proprii;

tipul III – *reacții de tipul Arthus (imunocomplecși circulanți)* (schema: alergen liber + anticorpi liberi) – atât antigenul, cât și anticorpii (IgG și IgM) circulă în umorile organismului; are loc formarea de complexe imune care de asemenea circulă liber, alterând endoteliul și membrana bazală a microvaselor;

tipul IV – *reacții alergice de tip întârziat* (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacției tuberculinoase, rejecției transplantului de organ; are loc reacția imunologică de tip celular – interacțiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componența micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare;

tipul V – *reacție de tip stimulator* (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiționată de anticorpi; antigenii sunt receptori membranari ai celulelor proprii; anticorpii circulă liber în lichidele organismului; interacțiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă în activizarea receptorilor și a funcției specifice a celulei.

Caracteristica alergenilor. Substanțele de natură antigenică și haptenică, care declanșează reacții alergice, se numesc alergeni.

Alergenii sunt aceiași antigeni care, însă, provoacă nu reacții fiziologice imune, ci reacții patologice alergice.

Clasificarea alergenilor.

În funcție de origine se deosebesc:

a) *alergeni exogeni* – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism. La ele se referă: alergeni de menaj, infecțioși, medicamentoși, vegetali, industriali ș. a.

b) *alergeni endogeni* – substanțe din compoziția organismului (autoalergeni).

Structura chimică a alergenilor poate fi foarte variată. Pot fi proteine simple sau compuse, nucleoproteide etc. *Alergenul complet* poate provoca reacții alergice de sine stătător, iar cei *incompleți*, de ex. naptenele doar în asociere cu proteinele organismului, formând *antigeni conjugați*.

Alergenii pătrund în organism pe cale parenterală (subcutană, intramusculară, intravenoasă cu scop terapeutic sau profilactic); pe cale aerogenă (provoacă boli alergice ale aparatului respirator – rinită, astm bronșic ș. a.); pe cale perorală, enterală (provoacă în primul rând reacții alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barierele naturale, pătrund în mediul intern afectând și alte organe); transcutan și transmucosal (provoacă reacții alergice locale – stomatite toxico-alergice, medicamentoase).

În patogenia tuturor reacțiilor alergice se evidențiază trei stadii: stadiul imunologic (sau sensibilizarea), stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei) și stadiul fiziopatologic (manifestările clinice).

10. 2. Reacțiile alergice tip I

Reacțiile alergice de tipul I (anafilactice, mediate de IgE) apar la administrarea parenterală repetată a proteinelor heterogene (vaccinuri, seruri hiperimune, proteine vegetale sau animale).

1. *Stadiul imunologic.* În acest stadiu (*de sensibilizare*) au loc procese imunologice care finalizează cu sinteza de imunoglobuline IgE de către plasmocitele derivate din limfocitele B activate de

alergen. Astfel, în reacțiile alergice de tip imediat organismul sensibilizat se deosebește de cel nesensibilizat doar prin prezența imunoglobulinelor specifice alergenului, fixate pe mastocite și bazofile. Organismul poate fi sensibilizat activ și pasiv.

Sensibilizarea activă apare la stimularea antigenică a organismului cu participarea propriului sistem imun și se caracterizează prin anumite particularități :

- apare la administrarea dozelor mici de antigen;
- depinde de imunogenitatea (alergogenitatea) alergenului;
- primele semne ale sensibilizării (anticorpi specifici - IgE și IgG4) apar peste 4-5 zile după administrarea dozei sensibilizante;
- maximumul sensibilizării apare la a 12-a - a 14-a zi cu atenuarea ulterioară a intensității sensibilității;
- durata maximă de persistență a stării de sensibilizare poate fi pe viață, grație memoriei imunologice;
- intensitatea sensibilizării poate fi mărită prin administrarea repetată a alergenului;
- intensitatea sensibilizării poate fi atenuată (hiposensibilizarea) prin imunosupresie.

Expresia maximă a reacțiilor alergice se observă în regiunea porților de pătrundere a alergenului - cavitatea bucală, tractul digestiv, aparatul respirator, organele urogenitale, conjunctiva ochiului, pielea.

Sensibilizare pasivă se obține experimental prin transferul de imunoglobuline de la animalul sensibilizat activ animalului nesensibilizat (care nu a contactat cu alergenul în cauză). Particularitățile sensibilizării pasive sunt:

- apare deja peste 2-4 ore după transferul de Ig (timpul necesar pentru fixarea acestora pe mastocite) ;
- se menține maxim 2-4 luni (timpul catabolizării IgE transferate) ;
- nu reappare (lipsa celulelor memoriei imunologice).

Sensibilizarea poate fi numită perioada de latență a alergiei deoarece, până la contactul repetat cu același alergen, nu se manifestă

festă clinic și poate fi depistată doar prin reacții serologice, care
sunt în evidență anticorpilor specifici. Această perioadă de latență va
dura până la contactul repetat al organismului cu alergenul, care a
provocat sensibilizarea. Dacă în decursul vieții contactul repetat
cu antigenul specific nu va avea loc, reacțiile alergice nu se vor
manifesta clinic.

II. *Stadiul patochimic* demarează la interacțiunea alergenului
cu IgE specifice fixate pe bazofile, mastocite, trombocite, neutro-
file, monocite cu secreția din aceste celule a substanțelor biologice
active depozitate aici și sinteza *de novo* a altor substanțe biologice
active (numite *mediatori ai anafilaxiei*).

La interacțiunea alergenului cu mastocitele purtătoare de anti-
corpi specifici din piele, conjunctiva ochiului, mucoasa organelor
digestive, respiratorii, urogenitale are loc secreția substanțelor
biologice active din aceste celule în spațiul interstițial și degranula-
rea consecutivă a celulelor. În mastocite se conțin mediatorii pri-
mari ai anafilaxiei: histamina, serotonina, heparina, factorul chi-
miotactic al neutrofilelor, factorul chimiotactic al eozinofilelor,
factorul activant al trombocitelor ș.a.

Histamina acționează asupra celulelor prin intermediul recep-
torilor H_1 și H_2 . Receptorii H_1 se conțin pe miocitele și endotelio-
citele microvasculare, iar activizarea acestora provoacă contracția
miocitelor cu spasmul postcapilarelor și contracția (sferoidizarea)
endotelocitelor cu lărgirea spațiilor interendoteliale și mărirea
permeabilității peretelui vascular. Receptorii H_2 sunt prezenți pe
aceleași celule, însă efectul lor este contrar celui declanșat de re-
ceptorii H_1 și anume: relaxarea miocitelor și endotelocitelor mi-
crovasculare, inhibiția eliberării histaminei din mastocite. Din alte
efecte ale histaminei face parte spasmul musculaturii netede a
bronhiilor, intestinelor, uterului.

Serotonina provoacă spasmul musculaturii netede, mărirea
permeabilității vaselor sanguine.

Heparina este un mucopolizaharid acid cu acțiune anticoagu-
lantă, antitrombinică și anticomplementară.

Factorul activant al trombocitelor provoacă agregarea trombocitelor și eliberarea din acestea a serotoninei.

Factorul chimiotactic al neutrofilelor suscită emigrarea neutrofilelor din patul vascular și acumularea lor în interstițiu.

Factorul chimiotactic al eozinofilelor provoacă emigrarea eozinofilelor din sânge și acumularea acestora în țesutul, unde a avut loc interacțiunea dintre alergen și IgE.

Mediatorii secundari sunt elaborați de eozinofilele și neutrofilele atrase de factorii chimiotactici ai mastocitelor. Dintre acestea fac parte:

– arilsulfataza A și B din eozinofile, – hidrolizează esterii sulfurici și inactivează leucotrienele;

– fosfolipaza eozinofilelor, – inactivează factorul activant al trombocitelor;

– histaminaza eozinofilelor, – scindează histamina;

– proteinele cationice ale eozinofilelor, – proteina bazică principală, peroxidaza, proteina cationică a eozinofilelor, care mediază reacțiile imunității normale antiparazitare, omoară larvele paraziților, iar în astmul bronșic participă în faza tardivă prin activizarea complementului și alterația mucoasei bronhiilor.

A treia grupă de mediatori o constituie substanțele biologice active sintetizate *de novo* în momentul interacțiunii Ag cu anticorpii fixați pe celule, ceea ce conduce la activizarea fosfolipazei A₂ în mastocite și clivarea fosfolipidelor membranare cu eliberarea acidului arahidonic, care ulterior se include în două căi metabolice:

1. Calea ciclooxygenazică finalizează cu formarea prostaglandinelor (PG), tromboxanilor și prostaciclinelor. PGF₂ provoacă contracția musculaturii netede asemenea acetilcolinei (în intestine, bronhii), în timp ce PGE relaxează musculatura netedă asemenea catecolaminelor. Calea ciclooxygenazică este inhibată de substanțele antiinflamatoare nesteroidice (salicilați, indometacină ș. a.).

2. Calea lipooxygenazică rezultă sinteza leucotrienelor (LT), care provoacă spasmul musculaturii netede, intensifică secreția lacrimală, are acțiune chimiotactică asupra eozinofilelor.

Leucocitele neutrofile, monocitele, eozinofilele și trombocitele la interacțiunea cu alergenii eliberează din aceste celule mediatori specifici – leucotriene, factorul activator al trombocitelor, forme active de oxigen, proteine cationice, peroxidaza, serotonina.

Sub acțiunea sumară a tuturor mediatorilor eliberați sau formați în procesul reacției anafilactice apare inflamația și alterația țesuturilor, din care cauză alergia se califică ca «reacție imunologică plus inflamație» sau «reacție imunologică plus leziune».

III. *Stadiul fiziopatologic al reacțiilor alergice tip I* include totalitatea de efecte apărute la acțiunea substanțelor biologic active. În locul de interacțiune al alergenului cu mastocitele sensibilizate are loc:

- dilatarea capilarelor, creșterea presiunii hidrostatice intravasculare, permeabilității vaselor, extravazarea lichidului, formarea edemului interstițial;
- hipersecreția glandelor muco-nazale, inflamație (conjunctivită, rinită, bronhiolită, dermatită, urticarie ș.a.);
- spasmul musculaturii netede a bronhiilor, tractului gastro-intestinal;
- emigrația eozinofilelor în interstițiu.

Din efectele generalizate mai evident sunt insuficiența respiratorie de tip obstructiv, emfizemul pulmonar acut, hipertensiunea în circulația mică, insuficiența circulatorie de tip vascular (colaps), scăderea temperaturii corpului, a coagulabilității sângelui, dereglări ale activității nervoase.

După stadiul fiziopatologic survine perioada de hiposensibilizare manifestată prin lipsa reacției la administrarea repetată a aceluiași alergen. Perioada de hiposensibilizare va dura doar o perioadă relativ scurtă de timp (câteva zile), până la restabilirea substratului alergiei – resinteza de anticorpi de către celulele memoriei imunologice, de mediatori chimici din celulele reactive,

ce va determina reinstalarea hipersensibilității organismului. Totalitatea de fenomene generale din stadiul fiziopatologic al reacției alergice anafilactice constituie *șocul anafilactic*. Acesta

poate fi provocat și de unele medicamente cu consecințe grave, uneori fatale, ce necesită asistență medicală urgentă. Șocul anafilactic poate fi provocat și de preparatele medicamentoase proteice omologe și heterologice (seruri imune, hormoni polipeptidici – ACTH, insulină), antibiotice, îndeosebi penicilină (1 : 1000 pacienți, cărora li se administrează parenteral penicilină), miorelaxanți, anestezice locale, vitamine ș. a.

Mai frecvent șocul anafilactic apare la administrarea parenterală a alergenului. În acest caz reacția alergică se dezvoltă timp de o oră (uneori imediat) după administrarea alergenului. Incidența cazurilor de șoc anafilactic crește cu vârsta. La persoanele de vârstă înaintată șocul decurge mai greu, îndeosebi la asocierea patologiilor somatice (de ex., șocul anafilactic în combinație cu patologia cardiovasculară poate provoca sfârșit letal).

Un rol decisiv în patogenia șocului anafilactic are scăderea tonusului vascular cu colaps, creșterea permeabilității vasculare și extravazarea părții lichide a sângelui în țesut, creșterea coagulabilității sângelui. Scade volumul sângelui circulant, returul venos cu instalarea insuficienței cardiovasculare.

În șocul anafilactic mai puțin grav se constată „simptomatica prodromală”: hiperemia tegumentelor, depresie sau irascibilitate, frică, cefalee pulsatilă, stenocardie, edemul Quinke, rinoree, tuse convulsivă etc. Timp de o oră se dezvoltă și simptomele ce determină tabloul clinic ulterior al șocului: spasmul musculaturii netede a organelor (bronhospasmul, dureri spastice abdominale etc.). Manifestările spastice sunt însoțite de edeme (edemul mucoasei laringelui poate provoca asfixie, iar edemul esofagului – disfagie).

Cordul se consideră organul „șintă” în șocul anafilactic (se constată tahicardie, stenocardie, dereglări trofice). Dereglările hemodinamice induc hipoxemie, hipercapnie și acidoză.

În cazul insuficienței mecanismelor homeostatice, procesul progresează, se asociază dereglările metabolismului tisular, determinate de hipoxie, și se dezvoltă stadiul modificărilor ireversibile ale șocului anafilactic.

Unele preparate diagnostice și profilactice (iodul, miorelaxanții, substituenți ai plasmei și ai sângelui, gamaglobulinele etc.) pot provoca *reacții pseudoalergice*. Aceste preparate determină nemijlocit eliminarea din mastocite și bazofile a mediatorilor alergiei sau stimulează căile alternative de activare a complementului.

După șocul anafilactic se instalează perioada de hiposensibilitate. În această perioadă manifestările alergiei dispar treptat. Ulterior se produce creșterea sensibilizării organismului, iar șocul anafilactic repetat poate avea un caracter mult mai grav. În cazul șocului anafilactic „fulgerător” simptomatologia prodromală lipsește: la pacient apare colapsul cu pierderea cunoștinței, convulsii, descori sfârșit letal.

Consecințele șocului anafilactic sunt: miocardita, hepatita, glomerulonefrita, vestibulopatiile, disfuncțiile SNC. În unele cazuri șocul anafilactic joacă rol de factor declanșator în patogenia bolilor latente de natură alergică sau nealergică.

10. 3. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

Reacțiile citotoxice se caracterizează prin liza celulelor purtătoare de antigeni membranari care au inițiat sinteza de anticorpi specifici (IgG și IgM), iar ulterior au interacționat cu anticorpii respectivi. Aceste reacții au un caracter biologic de protecție în cazul în care sunt orientate contra celulelor proprii, împovărate cu microorganisme, a celulelor mutante tumorale, contra celulelor defectuoase și degenerescente, a celulelor genetic străine individului (de ex., contra eritrocitelor incompatibile).

Reacțiile citotoxice devin patologice atunci când sunt îndreptate contra celulelor proprii sănătoase (de ex. în reacții autoalergice - distrucția eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor proprii, care au asociat antigeni medicamentoși).

Reacțiile alergice de tipul II evoluează după aceleași etape patologice - imunologică, patochimică și fiziopatologică. Apar la transfuzia de sânge incompatibil. Liza eritrocitelor transfuzate ale donatorului apare la interacțiunea cu aglutininele alfa sau beta din

sângele recipientului. La transfuzia plasmei donatorului care conține aglutinine alfa sau beta de asemenea poate avea loc liza eritrocitelor recipientului.

În cazul alergiei medicamentoase, în urma asocierii substanțelor medicamentoase (de ex., sulfanilamidele) la eritrocite, granulocite sau trombocite, pe suprafața lor se formează complecși antigenici, care stimulează elaborarea anticorpilor specifici contra acestor celule, cu consecințe specifice – anemie, granulocitopenie, trombocitopenie.

10. 4. Reacții alergice tip III (reacții prin intermediul complexelor imune)

Mecanismul patogenetic comun pentru toate reacțiile alergice imediate de tipul III este interacțiunea antigenilor în liberă circulație cu anticorpii de asemenea în liberă circulație. Interacțiunea are loc în umorile organismului cu formarea de complecși imuni (antigen + anticorp), care de asemenea rămân suspendați în umori și circulă liber. În reacțiile fiziologice acești complecși sunt fagocitați de celulele sistemului macrofagal fiind astfel eliminați din organism.

Reacțiile alergice de tipul III devin patologice în cazul în care complecșii imuni nu sunt fagocitați în sânge și ei pătrund în țesuturi, unde activează complementul, eliberează enzime lizozomale, activează sistemul kalicein – chininic. Mediator important al reacției de tipul III este bradikinina, care provoacă senzația de durere, spasmul musculaturii netede a organelor interne, dilată vasele sanguine și mărește permeabilitatea peretelui vascular, posedă acțiune chimiotactică. Histamina și serotonina secretate de mastocite și trombocite de asemenea au efecte patologice descrise mai sus. Anume aceste mecanisme realizează alterația celulară, care condiționează trecerea reacției fiziologice în patologică.

Complecșii imuni se pot forma local în conjunctiva ochiului, mucoasa tractului digestiv, mucoasa arborelui bronșic.

În stadiul fiziopatologic survin manifestările clinice dependente de organul în care are loc sedimentarea complexelor imune (peretele vascular, membrana bazală endotelială, spațiul interstițial al glomerulului renal, plămâni, pielea, creierul), de eliminarea mediatorilor și dezvoltarea reacției inflamatoare acute cu toate manifestările acesteia – alterație, exsudație, proliferație.

Reacțiile alergice de tipul III stau la baza patogeniei multor boli: inflamația locală de tipul Arthus, alveolite alergice, alergia infecțioasă, boala serului, glomerulonefrita acută, vasculitaergică în lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, afecțiuni ale țesutului conjunctiv și alte boli autoalergice și alergo-infecțioase.

10.5. Reacții alergice tip IV (reacțiile alergice de tip întârziat)

Reacțiile alergice întârziate au la bază reacții imune celulare (hipersensibilitatea celulară) și se manifestă peste 24–36 de ore după contactul repetat cu antigenul specific. Esența patogeniei acestor reacții este interacțiunea dintre antigen și limfocitele T sensibilizate, care au pe suprafața membranei receptori specifici antigenului. Astfel, hipersensibilitatea de tip celular (întârziat) nu este altceva decât un proces imun celular de o intensitate exagerată – *reacție imună celulară + alterația țesuturilor*.

Reacțiile imune de tip celular apar la pătrunderea în organism a antigenului timus-dependent, atunci, când reacțiile imune umorale sunt ineficiente: la reședința intracelulară a antigenului (de ex., în cazul în care germenele patogen este situat în celulele macroorganismului – micobacteria tuberculozei, brucela, listeria, histoplasma, fungi, virusuri). În alte cazuri, în calitate de antigen servește însăși celula străină – bacterii, protozoare, fungi, grefta tisulară.

Hipersensibilitatea de tip întârziat se întâlnește și în cazurile în care antigenul se formează în însuși organism (de ex., prin asocierea haptenuului străin cu proteinele proprii, folosite ca suport proteic). Proprietățile generale comune pentru toți antigenii care susțin reacții imune celulare (și hipersensibilitate întârziată) sunt

corpuscularitatea, insolubilitatea, stabilitatea la scindare, persistența în organism.

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip întârziat include procese comune pentru toate tipurile de reacții condiționate de interacțiunea alergenului cu limfocitele T sensibilizate. Reacțiile alergice de tip întârziat parcurg aceleași stadii descrise pentru reacțiile alergice de tip imediat, cu unele deosebiri.

Stadiul imunologic al reacțiilor alergice de tip întârziat include următoarele procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigen prezentatoare, procesingul alergenului și prezentarea acestuia limfocitelor T;

3) activizarea limfocitelor T de către alergen – blasttransformarea, proliferarea și formarea clonului imunologic de limfocite T activate de antigen și marcate cu receptori specifici pentru acesta;

4) sinteza de receptori specifici alergenului sensibilizant și fixarea lor pe suprafața exterioară a membranei citoplasmatică; limfocitele, purtătoare de receptori specifici se numesc limfocite sensibilizate și constituie substratul celular al reacțiilor alergice de tip întârziat.

Astfel, organismul sensibilizat se deosebește de cel nesensibilizat doar prin prezența limfocitelor T sensibilizate, pe a căror suprafață exterioară sunt fixați receptori specifici pentru alergen. După instalarea stării de hipersensibilizare, stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității întârziate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiași alergen; până atunci va dura starea de latență.

II. Stadiul patochimic demarează la interacțiunea alergenului specific cu limfocitul sensibilizat și se traduce prin eliberarea, activizarea sau sinteza de mediatori ai alergiei întârziate – limfokine, factori chimiotactici, factorul inhibitor al migrației macrofagilor, limfotoxine, interferoni ș. a.

III. În stadiul fiziopatologic se desfășoară procese patologice caracteristice pentru reacțiile alergice de tipul IV, determinate de:

- acțiunea citopatogenă directă a limfocitelor-T sensibilizate, care sfârșește cu dezintegrarea celulei marcate cu antigen străin, fără participarea complementului;
- limfotoxinele care alterează membrana celulară în mod nespecific;
- enzimele lizozomale, secretate preponderent de macrofagi și care exercită în special efect proteolitic;
- reacția inflamatoare indusă de mediatorii stadiului patochimic și de leziunile celulare.

Hipersensibilitatea celulară stă la baza multor boli infecțioase cronice (tuberculoză, lepră, sifilis), infecții virale (variolă, rușeolă), boli micotice (candidoză, dermatomicoză, actinomicoză), invazii parazitare (coccidioză, histoplasmoză, leishmanioză, șistosomoză), sarcoidoză, boli alergo-infecțioase, boli autoimune (tiroidită autoimună), reacției de rejet a transplantului.

Exemplu clasic de reacție alergică celulară tip IV poate servi reacția diagnostică la administrarea subcutană a tuberculinei, care constă în următoarele. La inocularea intracutană a tuberculinei pacientului cu tuberculoză (sensibilizat de micobacterii și din această cauză posesor de hipersensibilitate față de producții vitali ai micobacteriei) peste 48-72 de ore în locul inoculării se dezvoltă un proces inflamator proliferativ sub formă de papulă cu necroză în centru. Papula constă din limfocite, monocite, macrofagi tisulari.

O altă formă de hipersensibilitate celulară este reacția de rejet a alo- sau xenotransplantului.

Dermatita de contact survine la acțiunea locală asupra pielii a unor substanțe, precum sărurile de crom și nichel, coloranții pentru păr, neomicină. Aceste substanțe pătrund în piele, unde se asociază cu antigenii proprii (probabil, celulele dendritice, care și efectuează procesingul antigenului), formând autoantigenii combinați - aceștia și declanșează hipersensibilitatea celulară sub forma dermatitei de contact.

10. 6. Reacții alergice tip V

Aceste reacții din punct de vedere imunologic sunt asemănătoare cu reacțiile de tipul II citotoxice: la baza patogeniei lor stă interacțiunea anticorpilor din umori (în liberă circulație) cu antigenii fixați pe membrana celulelor proprii. Diferența constă în faptul că antigenii celulari prezintă receptori pentru hormoni sau pentru alți stimuli informaționali, iar efectul final al interacțiunii receptorului celular cu anticorpul antireceptor nu este citoliza, ci stimularea funcției specifice a celulei la fel ca și la acțiunea hormonului respectiv. Încă o particularitate a acestor reacții este lipsa proceselor patochimice, acestea fiind înlocuite cu avalanșa de procese intracelulare inițiate de excitarea receptorului și mediate de sistemul de mesageri secunzi intracelulari (cAMP, cGMP).

Celulele purtătoare de antigene (receptori) pot fi limfocitele B, macrofagele, ovocitul, tireocitele. Interacțiunea anticorpilor cu receptorii membranari activează adenilatciclaza, sinteza de AMP-ciclic și dezlănțuie reacții specifice pentru celula activată: blasttransformarea limfocitelor B, fagocitoza de către macrofag, mitoză ovocitului, sinteza și secreția hormonilor tiroidieni de către tireocit. După un atare scenariu se dezvoltă hipertireoza autoimună (boala Graves), când anticorpul stimulator activează receptorii pentru tireotropină de pe tireocite, stimulând sinteza și secreția în exces de hormoni tiroidieni.

10.7. Reacții autoimune (autoalergice)

Capacitatea sistemului imun de a distinge antigenul "propriu" și "străin" este una din caracteristicile sale esențiale. Printre populațiile celulare, care mediază această discriminare, rolul major revine limfocitelor T care recunosc proteinele antigenice în asociere cu complexul major de histocompatibilitate (MHC). Ele reacționează la peptidele străine asociate la MHC propriu sau la antigenii complexului MHC străini în asociere cu peptide proprii sau străine, dar nu și la peptidele proprii asociate cu moleculele MHC proprii.

Autoimunitatea (autoalergia) reprezintă o reacție imună de tip umoral sau celular declanșată contra propriilor antigeni. Deoarece reacțiile decurg cu distrucția propriilor țesuturi, aceste reacții se mai numesc *autoagresive*. Autoimunitatea poate fi definită ca o reacție imunologică patologică desfășurată contra antigenilor din componența propriului corp. În aceste reacții antigenii sunt denumiți *autoantigeni*, anticorpilor – *autoanticorpi*, reacția imună – *autoimună*.

Cauzele generale ale autoimunității sunt proprii antigeni, din componența structurilor organismului. Antigenii, care provoacă mai frecvent autoalergia, sunt: tireoglobulina (boala respectivă autoimună se numește tireoidita Hashimoto), microzomii și antigenii tireocitelor (mixedemul primar), receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor (tireotoxicoza), factorul antianemic intrinsec Castle (anemia pernicioasă), antigenii mucoasei intestinale (colita ulceroasă), imunoglobulinele A (artrita reumatoidă), acidul dezoxiribonucleic (lupus eritematosus) ș. a.

La baza patogeniei reacțiilor autoimune stau mecanisme caracteristice și pentru reacțiile fiziologice – reacțiile imune umorale și celulare asociate cu fenomene distructive și inflamatoare, caracteristice pentru reacțiile alergice. Efectul patogen poate fi realizat de anticorpi (reacții citotoxice tip II sau V), de complexii imuni (reacții alergice de tipul IV), de limfocitele sensibilizate (reacții întârziate – tipul IV). Momentul central al patogeniei autoalergiei constă în pierderea toleranței fiziologice față de antigenele proprii, în urma cărui fapt antigenele “self” (proprii) devin pentru sistemul imun “non-self” (străine), contra cărora organismul declanșează atacul imunologic orientat spre eliminarea acestui pseudo-non-self.

Bolile autoimune pot avea mai multe mecanisme patologice:

a) lipsa toleranței imunologice față de unii antigeni normali organospecifici care se dezvoltă în ontogeneză în izolare de sistemul imun (ochiul, creierul, testiculele ș.a.). Atât timp cât barierele rămân impenetrabile, contactul sistemului imun cu acești antigeni este imposibil, deoarece nici antigenii nu ies în circulația sis-

temică, nici celulele imunocompetente, care le-ar putea depista, nu pătrund în organ. Din această cauză și reacția imună (alergică) nu se declanșează. În acest caz de leziune a acestor bariere, antigenii organospecifici nimeresc în mediul intern unde sunt depistate de limfocitele clonului respectiv ca străine și contra acestora sunt declanșate reacții imune (alergice) – oftalmita alergică, encefalita, orhita ș. a. ;

b) deficiența T-supresorilor; toleranța fiziologică față de antigenii proprii este asigurată și de funcția limfocitelor T supresori, care inhibă blasttransformarea, proliferarea limfocitelor B, transformarea acestora în plasmocite și ulterior sinteza și hiperproducerea de anticorpi față de antigenii proprii. În lipsa sau micșorarea T-supresorilor devine posibilă reacția imunologică la propriile antigene ;

c) reacția încrucișată a antigenilor; un rol important în declanșarea procesului imun îl are și antigenitatea încrucișată ce poate exista între unii Ag virali, microbieni și anumiți autoantigeni. Astfel de cross-reacții pot exista între virusul hepatitei B și unii Ag ai mielinei, între virusul Epstein-Barr și fragmentul Fc ale Ig umane sau sinoviale. În toate aceste cazuri Ac elaborați ca răspuns la infecția virală sau microbială interacționează și cu structurile proprii organismului, determinând astfel alterația țesuturilor proprii;

d) modificarea structurii autoantigenilor; sub acțiunea razelor ionizante, temperaturii ridicate, microbilor, virusurilor, unor medicamente are loc denaturarea antigenilor proprii, față de care organismul în ontogeneză a elaborat toleranță.

Sindromul Sjögren primar este o afecțiune sistemică autoimună cronică caracterizată prin infiltrarea limfocitară și leziunea glandelor exocrine salivare și lacrimale, conducând la xerostomie și xerofalmie. Actualmente sindromul Sjögren este o entitate nosologică de sine stătătoare. În aproximativ 60 % din cazuri el se dezvoltă cu alte boli autoimune: lupusul eritematos, sclerodermia, artrita reumatoidă, tireoidita Hachimoto ș. a. (sindromul Sjögren secundar). La baza imunopatogeniei acestui sindrom stă răspunsul

imun patologic față de unii antigeni modificați, posibil la acțiunea virusurilor (retrovirusuri) sau autoantigenilor rezultați prin acțiunea virală asupra structurilor autologe.

Mecanismul patogen rezidă în două fenomene autoimune principale: infiltrarea cu limfocite a glandelor exocrine și hiperreactivitatea limfocitelor B. În mucoasa cavității bucale apar focare de infiltrație cu limfocite B, T-helper CD4 cu caractere de activare, precum și epiteliu glandular cu o supraexpresie a moleculelor HLA II, ceea ce determină posibilitatea lor de a îndeplini funcția de celule prezentatoare de antigen (macrofagele și celulele NK sunt foarte rare). Glandele salivare sunt infiltrate cu limfocite, plasmocite, ceea ce condiționează intensificarea proliferării țesutului conjunctiv. Scade activitatea secretorie a glandelor salivare submucoase. Se dezvoltă xerostomia.

Dereglările menționate determină uscăciunea mucoasei marginale (roșii) și a comisurilor buzelor. Apare senzația de arsură și durere la masticăție, se dereglează deglutiția, scade sensibilitatea gustativă, apare hiperestezia țesuturilor dure ale dintelui. Se dezvoltă procese atrofice ale mucoasei bucale: subțierea, atenuarea reliefului lingual, atrofia papilelor limbii, se asociază infecțiile microbiene strepto-stafilococice și fungice (*Candida albicans* – la copii). Treptat apare parotita, se dezvoltă caria cu pierderea rapidă a dinților. O particularitate a cariei este localizarea procesului carios nu numai în locurile tipice (regiuni concave ale dinților), dar și în locuri cariorezistente (regiuni netede, convexe, marginea tăietoare a dinților).

Afectarea parodonțiului se caracterizează prin resorbția locală a țesuturilor parodonțiului la acțiunea factorilor traumatici locali (proteze dentare, coronițe artificiale ș. a.).

Tulburările gastrointestinale sunt determinate de dezvoltarea proceselor distrofice, atrofice și degenerative în mucoasa stomacului și a intestinului. Scade secreția sucului gastric. Atrofia celulelor parietale ale glandelor fundice determină apariția aclorhidriei, soldată cu hipoaciditate sau anaciditate gastrică. Concomitent se dezvoltă flora patogenă în stomac, se intensifică procesele de

putrefacție, fermentație, scade digestia stomacală (se micșorează activitatea pepsinei), se dereglează digestia și absorbția intestinală.

Afecțiunile ochiului se caracterizează prin xerofthalmie, scăderea lacrimației, prurit, fotosensibilitate, poate apărea keratoconjunctivita uscată.

Terapia patogenetică a reacțiilor alergice se bazează pe următoarele principii :

1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menține reacția alergică în faza latentă;

2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundentă a alergenului specific. Astfel se stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocați), care fixează antigenul din circulație, îl blochează încă până la contactul acestuia cu imunoglobulinele fixate pe celule, preîntâmpinând astfel interacțiunea cu IgE;

3) inhibiția sintezei de IgE prin imunosupresie (de ex., terapia cu glucocorticoizi);

4) stabilizarea mastocitelor prin blocarea receptorilor membranari, ceea ce preîntâmpină activizarea și degranularea acestora (de ex., cu cromoglicat de potasiu);

5) inhibiția sintezei de mediatorii chimici ai anafilaxiei (de ex., prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidice, care inhibă calea ciclooxigenazică de sinteză a prostaglandinelor);

6) blocada structurilor reactive sensibile la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (antihistaminice, antiserotoninice, antagoniști ai leucotrienelor);

7) micșorarea tonusului structurilor reactive la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (colinoblocatori, adrenomimetice);

8) tratament simptomatic – menținerea presiunii arteriale, stabilizarea permeabilității vaselor, lichidarea hipoxiei.

11. DEREGLĂRILE SCHIMBULUI CAPILARO-INTERSTIȚIAL

11.1. Particularitățile schimbului capilaro-interstițial în organele cavității bucale

În condiții fiziologice schimbul transcapilar dintre sânge și lichidul interstițial, lichidul interstițial și sânge se efectuează prin: filtrare, difuziune, osmoză, transport activ și transport microvezicular.

Filtrarea prezintă un proces de trecere a soluțiilor (solventul împreună cu substanțele dizolvate) printr-o membrană cu un anumit grad de permeabilitate. În regiunea patului microcirculator (capilar) procesul de filtrare se produce în ambele direcții, însă prin *filtrare* se desemnează pasajul soluțiilor din vase în țesut, iar procesul invers – pasajul din țesut în vas – poartă denumirea de *filtrare retrogradă* sau *resorbție*. Direcția filtrării este determinată de vectorul presiunii de filtrare vas/interstițiu: în caz de valori pozitive – din vas în interstițiu, iar în caz de valori negative – din interstițiu în vas. În normă prin peretele capilar se filtrează liber apa, ionii dizolvați, substanțele organice și neorganice micromoleculare, macromoleculele cu masa moleculară până la 70000. Lichidul interstițial conține toate substanțele micromoleculare în concentrații echivalente cu sângele și doar cca. 1% proteine, predominant albumine.

Difuzia este procesul de distribuție a substanțelor dizolvate în soluție în direcția gradientului de concentrație până la echilibrarea concentrației lor. Procesul difuziei depinde de permeabilitatea capilară, iar viteza ei este direct proporțională cu suprafața efectivă a endoteliului capilar și diferența de concentrație a substanțelor de pe ambele părți ale peretelui capilar și invers proporțională grosimii lui (lungimea pistei difuzionale).

Osmoza desemnează procesul de trecere pasivă a solventului (apei) prin peretele semipermeabil al capilarului în direcția concentrației mai mari a substanțelor dizolvate; osmoza decurge până la echilibrarea concentrației substanțelor dizolvate. Forța de bază