

Diabetul zaharat poate servi și ca fundal pentru dezvoltarea diverselor complicații după extracția dentară, înlăturarea tartarului dentar și altor manipulări stomatologice - micșorarea vitezei de regenerare a țesuturilor, asimilarea infecțiilor patogene, dereglări de coagulare etc.

Administrarea corticotropinei și glucocorticoizilor provoacă la animalele de laborator resorbția parțială a țesutului osos alveolar, precum și activizarea proceselor de distrofie tisulară. Cortizolul scade activitatea osteoblaștilor din țesutul osos alveolar, provocând distrugerea fibrelor de colagen, accelerând astfel resorbția țesutului osos. Atrofia exagerată a țesutului alveolar provocată de excesul glucocorticoizilor se explică prin efectul catabolic pronunțat al cortizolului. Astfel, dereglarea procesului de organizare a țesutului osos poate fi determinată de către hiperplazia primară a suprarenalelor sau de hiperfuncția secundară a hipofizei (boala Itenco-Cushing).

16. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN

Sângele reprezintă un țesut lichid circulant constituit din compartimentul celular (elementele figurate ale sângelui - eritrocite, leucocite și trombocite) și cel lichid (plasmă). Datorită componentelor sale, sângele îndeplinește funcțiile de nutriție, respirație, protecție, excreție ș. a.

La omul sănătos volumul total de sânge constituie în mediu 7-8% din masa corporală (normovolemia). Din volumul total de sânge, volumul sângelui circulant constituie aproximativ 3,5-4 litri, iar circa 1,5 litri sunt depozitați în vasele ficatului, plămânilor, organelor cavității abdominale.

Creșterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt respectiv desemnate ca *hipervolemii* și *hipovolemii*. Un indice, care caracterizează sângele, este hematocritul - raportul dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și volumul plasmăi, egal în mediu cu 45%. În funcție de valoarea hematocritului hiper- și hipovolemiiile pot fi simple, policitemice și oligocitemice.

16.1. Modificările volumului sângelui circulant

Hipervolemiiile. Hipervolemia reprezintă creșterea volumului total de sânge peste 7–8% din masa corporală. *Hipervolemia normocitemică (pletora simplă)* se caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant asociată cu valori normale ale hematocritului. Și ca o reacție de compensare temporară, de exemplu, la un efort fizic intens nu antrenează consecințe patologice. Consecințe severe pot apărea doar la transfuzia neargumentată a unui volum mare de sânge. În experiment s-a dovedit că mărirea volumului total de sânge cu 150–200% conduce la decompensarea circulației sistemice, modificări reologice ale sângelui în vasele microcirculatorii cu asocierea hipercoagulabilității, extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, pericardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) se caracterizează prin creșterea volumului sângelui circulant pe seama volumului plasmei, hematocritul fiind scăzut. Apare în urma reținerii surplusului de apă în organism (insuficiență renală, hipersecreția de hormon antidiuretic, administrarea de volume excesive de plasmă, constituenți ai plasmei). Manifestările sunt determinate de excesul de lichide din patul vascular, hiperfuncția cordului, distensibilitatea vaselor, stază în mica circulație, hemoragii în diferite organe etc.

Hipervolemia policitemică este o stare caracterizată prin creșterea volumului de sânge circulant pe seama mării numărului de celule sanguine, ceea ce conduce la creșterea hematocritului mai sus de 48%. Poate fi de origine primară (boala Waqez-Osler) determinată, predominant, de hiperplazia tumorală a seriei eritrocitare a măduvei roșii a oaselor, sau poate apărea ca o reacție de compensare în hipoxie (bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficiența cardiacă, insuficiența circulatorie cronică, vicii cardiace etc.), fiind indusă de o intensificare a hematopoiezei cu ieșirea eritrocitelor tinere în sângele periferic.

Hipervolemia policitemică se caracterizează prin creșterea viscozității sângelui, micșorarea vitezei torentului sanguin, hiperfuncția cordului cu creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale. Datorită dereglărilor de adeziune și agregare plachetară poate apărea coagularea intravasculară diseminată cu formare de microtrombi în vasele microcirculatorii.

Hipovolemiile

Hipovolemia normocitemică (simplă) se caracterizează prin scăderea volumului sângelui circulant ca urmare a pierderii proporționale a plasmei și elementelor figurate, hematocritul rămânând normal. Apare în primele ore după o hemoragie acută (de ex., în ulcerul gastric, în tuberculoza pulmonară). Manifestările vor depinde de caracterul cauzei care a provocat hemoragia, însă predomină fenomenele de insuficiență circulatorie și hipoxia.

Hipovolemia oligocitemică – stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant în special pe seama micșorării numărului de eritrocite. Hematocritul este scăzut sub 36%. Apare în urma hemoragiei acute, în perioada când compensarea volumului sângelui se efectuează din contul lichidelor, iar regenerarea celulară încă nu survine.

Hipovolemia policitemică (anhidremie) – stare caracterizată prin micșorarea volumului sângelui circulant, în special pe seama plasmei, hematocritul fiind crescut. Se constată în maladiile însoțite de deshidratarea organismului (de ex., în diaree, combustii cu plasmoree, hipertermie cu hipersudorație, vomă incoercibilă la gravide etc.) și se caracterizează prin creșterea pronunțată a viscozității sângelui. Consecințele depind de dereglările circulatorii sistemice, determinate de micșorarea volumului de sânge și de dereglările microcirculatorii, determinate de deteriorarea ecologiei sângelui (creșterea viscozității sângelui, a agregabilității celulelor sanguine, a coagulabilității).

16.2. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul eritrocitar

Conținutul constant de eritrocite în sânge este menținut de echilibrul a două procese antagoniste – *eritrocitopoieza* (regenerarea eritrocitelor) și *eritrodieriza* (moartea fiziologică a eritrocitelor bătrâne).

Eritrocitopoieza este stimulată de substanțe biologice active (eritropoietine), sintetizate de celulele aparatului juxtaglomerular ale rinichiului, ficatului și splinei în hipoxie. Formarea și maturizarea hematiilor în organele hematopoietice parcurge câteva etape succesive.

1) *Diferențierea* – transformarea celulei medulare nediferențiate (celula stem pluripotentă; CSP) în proeritroblast.

2) *Multiplificarea (proliferarea)* – mitoză, prin intermediul căreia sporește numărul de elemente hematopoietice cu formarea coloniilor de eritroblaști bazofili și policromatofili.

3) *Maturizarea (maturația)* – transformarea eritroblastului în reticulocit și, ulterior, în eritrocit matur.

4) *Lansarea în circulație (diabaza)* – eliberarea reticulocitelor din organul medular în circulația sanguină.

Modificările cantitative în sistemul eritrocitar pot fi divizate în *eritrocitoze, eritrocitopenii și anemii*.

16.2.1. Eritrocitoza

Eritrocitoza reprezintă creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (1litru; L). Conținutul normal de eritrocite la femei constituie $4,7 \times 10^{12}/L$, iar la bărbați variază în jurul valorii de $5,57 \times 10^{12}/L$. În funcție de procesul patologic, care le-a provocat, eritrocitozele se divid în primare și secundare.

Eritrocitozele primare sunt provocate de procese patologice care afectează inițial organele hematopoietice, de ex., proces tumoral din seria hematopoietică eritroblastică (leucoză eritroidă, eritremie, boala Vaquez). În eritremie se constată creșterea viscozității sângelui și încetinirea circulației sanguine, tulburări funcțio-

nale ale diferitelor organe și sisteme, mai cu seamă a celui cardiovascular: apare hipertensiunea arterială, ca urmare a hipervolemiei policitemice cu mărirea volumului sistolic și creșterea rezistenței periferice.

Eritrocitoza secundară este un sindrom care însoțește diferite stări patologice sau boli localizate extramedular. Se caracterizează prin mărirea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge. La înlăturarea procesului primar (afecțiuni cardiovasculare, respiratorii), numărul de eritrocite revine la valorile normale. Eritrocitozele secundare se clasifică în *absolute* și *relative*.

Eritrocitoza secundară absolută este o stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge apărută ca rezultat al intensificării eritrocitopoiezei. Cauza intensificării eritrocitopoiezei, determinată de sinteza sporită a eritropoietinei, este hipoxia de orice origine (de ex., la altitudini, în insuficiența cronică a respirației externe, vicii cardiace ș. a.). În sângele periferic se constată creșterea numărului de eritrocite, reticulocite (mai mult de 12 reticulocite la 1000 eritrocite),

Eritrocitoza secundară relativă se caracterizează prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (fără intensificarea eritrocitopoiezei), apărută ca rezultat al micșorării volumului de plasmă și hemoconcentrației. De regulă, se întâlnește în toate afecțiunile însoțite de deshidratarea organismului (de ex., în diaree, plasmoree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

Eritrocitopenia prezintă micșorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (mai jos de 3 500 000/mm³ sânge). De regulă, eritrocitopenia este însoțită și de micșorarea cantității de hemoglobină în sângele periferic, stare patologică denumită *anemie*.

16.2.2. Anemia. Manifestările în organele cavități bucale

Anemie – simptom, stare patologică sau boală caracterizată prin micșorarea cantității de hemoglobină și/sau a numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge.

După patogenie, anemiile se clasifică în:

I. Anemii prin dereglarea diferențierii și proliferării celulare în măduva osoasă, consecutive hipoplaziei.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor. III. Anemii prin dereglări ale hemolizei.

IV. Anemii consecutive pierderilor de eritrocite.

I. Anemii prin dereglarea diferențierii și proliferării celulare în măduva osoasă, consecutive hipoplaziei

Anemia hipo- și aplastică constituie un sindrom caracterizat prin lezarea primară a celulelor medulare pluripotente ale mielopoiezei (CFS-GEMM). Lezarea acestora conduce la suprimarea pronunțată a hematopoiezei, manifestată prin tulburarea diferențierii și proliferării tuturor celulelor măduvei osoase mai cu seamă ale seriei eritroblastice. Anemia aplastică poate fi primară și secundară.

Anemia aplastică primară (ereditară), descrisă de Fanconi, reprezintă o anemie transmisă autozomal recesiv și la baza căreia stă disfuncția proceselor reparative intranucleare ale ADN-lui. Se caracterizează prin aplazia selectivă a seriei eritroblastice cu antrenarea în proces a seriilor granulo- și trombocitară.

Anemia hipo- aplastică secundară (dobândită) poate apărea în urma acțiunii diversilor factori fizici – radiațiile ionizante, chimici – fosforul și aurul radioactiv, coloranți aniliniici, medicamente – levomicetina, butadionul, aminazina, citostaticele etc., biologici – virusurile hepatitei, mononucleoza infecțioasă etc.

Factorii etiologici inhibă proliferarea și diferențierii clonelor celulare predecesoare mielopoiezei, mai cu seamă ale eritrocitopoiezei. Aplazia medulară poate fi provocată și de perturbări enzimatice în metabolismul acidului folic, care participă în sinteza bazelor purinice și pirimidinice responsabile de structura normală

a acizilor nucleici. În sângele periferic se micșorează numărul de eritrocite (*eritrocitopenie*), leucocite granulate (*agranulocitoză*) și trombocite (*trombocitopenie*), scad reticulocitele, se instalează sindromul hemoragic.

În organele cavității bucale apar procese patologice determinate de micșorarea numărului de eritrocite, leucocite și trombocite. Mucoasa cavității bucale are aspect hipotrofic, este "lipsită" de sânge, apar diverse dereglări microcirculatorii (ischemia, teleangiectazii). Vasele sanguine din cavitatea bucală, la fel ca și mucoasa, se supun ușor traumatizării de către alimentele uscate, dinți sau proteze dentare, ceea ce conduce la apariția microhemoragiilor. Microhemoragiile pot apărea și spontan. În amigdale apar procese infecțioase necrotice. La examinarea fundului ochiului se depistează microhemoragii în retină. Tegumentele sunt pale, capilarele sunt alterabile cu apariția microhemoragiilor și hematoamelor intradermice. Este pozitiv semnul garoului și al pișcăturii (apariția microhemoragiilor localizate în locul acțiunii factorului mecanic).

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor

Dereglarea procesului de maturizare a eritrocitelor include defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare (*membranopatiile*), ale structurii și activității enzimelor eritrocitare (*enzimopatiile*), ale structurii lanțurilor polipeptidice ale hemoglobinei (*hemoglobinopatiile*). Din dereglările achiziționate ale maturizării eritrocitelor fac parte tulburările sintezei acizilor nucleici (carența de cobalamine și acid folic), tulburările induse de carența de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei, de ex., fier, proteine etc.

Membranopatiile prezintă un grup de anemii hemolitice, la baza cărora stă defectul genetic în structura membranei eritrocitare cu schimbarea formei și pierderea elasticității hematiilor.

Microsferocitoza (boala Minkowsky-Chauffard) se caracterizează prin anomalii ale formei și volumului eritrocitelor, având la bază defect ereditar în structura proteică a membranei acestora.

Ovalocitoza este o variantă de membranopatii apărute în urma unui defect genetic autozomal dominant caracterizat prin schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare cu apariția în sângele periferic a hematiilor de formă ovală – *ovalocite*.

Acantocitoza este o variantă de membranopatie, transmisă autozomal recesiv, determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor și acizilor grași din membrana eritrocitară (inversarea raportului normal (3/2) dintre lecitine și sfingomieline), atribuind hematiilor o formă zimțată ca frunzele de acantă.

Enzimopatiile sunt defecte ale structurii activității enzimelor necesare pentru realizarea proceselor vitale eritrocitare. Mecanismele patogenetice ale acestor anemii sunt explicate prin: a) crearea deficitului energetic sau b) diminuarea proceselor antioxidante în eritrocit.

Deficitul piruvatkinazei, hexokinazei, triozofosfatizomerazei etc. conduc la dereglarea glicolizei anaerobe și corespunzător, la reducerea sintezei compușilor macroergici (ATP) – sursa principală de energie produsă în eritrocit. Insuficiența de energie condiționează tulburarea transportului transmembranar de ioni, manifestată printr-un dezechilibru dintre raportul de ioni extra- și intra-eritrocitar cu un flux mărit de ioni în hematii, ceea ce conduce la hiperhidratare celulară cu formare de sferocite, iar ca consecință – liza acestora.

Insuficiența enzimelor glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, glutathionreductaza, glutathionsintetaza etc. conduce la alterarea hematiilor și la scurtarea duratei lor de viață în urma dereglării proceselor antioxidante (insuficiența formării glutathionului redus – principal component al sistemului antioxidant) îndreptate spre anihilarea acțiunii oxigenului din oxihemoglobină. Micșorarea cantității de glutathion redus facilitează peroxidarea hemoglobinei și lipidelor membranare eritrocitare, creșterea permeabilității membranei, fluxul crescut de ioni în hematii, micșorarea rezistenței osmotice a eritrocitelor și hemoliza intravasculară a acestora.

Hemoglobinopatiile – denumire generică a unor boli ereditare, determinate de modificarea structurii hemoglobinei.

Drepanocitoza (hemoglobinoza S sau siclimia) prezintă înlocuirea hemoglobinei normale (HbA) cu hemoglobina. Este o boală ereditară transmisă autozomal. Formele oxigenate ale HbA și HbS au aceeași solubilitate, însă solubilitatea formei reduse de HbS (în hipoxie) se micșorează aproximativ de 50 de ori amintind un gel semisolid cu formarea de cristale alungite, filamentoase, numite „tactoizi”, care schimbă forma eritrocitului (eritrocitul devine alungit în formă de seceră, fenomenul fiind denumit *siclizarea hematiilor*, formarea de *drepanocite*). Eritrocitele siclizate (*drepanocitele*) au o rigiditate crescută, care nu le permite trecerea prin capilarele splenice și hepatice, de aceea sunt sechestrate și supuse hemolizei, condiționând obturarea sinusurilor hepatice. Aceasta, la rândul său, conduce la hipoxie în parenchimul ficatului cu declanșarea procesului de substituire a celulelor hepatice cu țesut conjunctiv și apariția cirozei ficatului.

Fenomenul de siclizare este urmat și de creșterea viscozității sângelui, care induce încetinirea vitezei de circulație cu apariția stazei, acidozei, trombozei vasculare cu infarcte în diverse organe. Or, modificările în structura Hb și proprietățile fizicochimice ale HbS explică apariția sindromului *hemolizei și trombozei vasculare*.

Hemoglobinopatiile cantitative (sindroame talasemice) reprezintă lipsa în structura hemoglobinei a unuia din lanțurile globinice α sau β . În funcție de lanțurile globinice blocate (α sau β), se disting două grupe de talasemii: α – *talasemia* și β – *talasemia*.

α – *Talasemia* se caracterizează prin lipsa totală sau parțială a genei responsabile de sinteza lanțului globinic α și sinteza de hemoglobină cu 4 lanțuri β . Veriga principală în patogenia α -talasemiei este hipoxia, care apare ca urmare a afinității crescute a acestei Hb pentru O_2 , datorită cărui fapt acesta cu greu este cedat țesuturilor. Hemoglobina anomală se oxidează ușor și pe măsura îmbătrânirii eritrocitelor se supune procesului de precipitare, conducând la micșorarea plasticității membranei eritrocitare cu se-

chestrarea acestor eritrocite în splină, ceea ce determină un ciclu scurt de viață al eritrocitului și apariția splenomegaliei.

β - *Talasemia* se caracterizează prin tulburarea sintezei lanțurilor β și sinteza de hemoglobină cu 4 lanțuri α , care precipitează intracelular cu deformarea membranei hematiilor.

La baza manifestărilor clinice apărute în toate formele de talasemii stă hipoxia, care apare ca rezultat al anemiei. Excesul de lanțuri α conduce la precipitarea ionilor Fe^{++} din ele și cu depunerea lui în eritrocite sub formă de hemosiderină.

În anemiile ereditare (membranopatiile, hemoglobinopatiile și enzimopatiile) hemoliza se produce preponderent intracelular.

Anemia prin carența vitaminei B_{12} și a acidului folic

Sursa de vitamina B_{12} pentru om este exclusiv alimentară. În cantități suficiente vitamina se conține în carne, ficat. În sursele alimentare vegetale cantitatea de vitamină B_{12} este foarte redusă.

Cauzele carenței vitaminei B_{12} și acidului folic sunt :

- a) carența vitaminei B_{12} și acidului folic în alimente;
- b) carența „factorului intrinsec” Castle – glicoproteina secretată exclusiv de celulele parietale gastrice (de ex., în caz de lezare a mucoasei gastrice, rezeția stomacului, distrugere a mucoproteidei de către autoanticorpi etc.);
- c) malabsorbția vitaminei B_{12} și acidului folic în intestinul subțire (de ex., în rezeția jejunului, în enterite, alcoolism etc.);
- d) deficitul cantitativ sau defectul receptorilor ideali pentru vitamina B_{12} (sindromul Immerslund);
- e) utilizarea excesivă a vitaminei B_{12} și acidului folic în organism (de ex., în sarcină, difiloborioză etc);
- f) depozitarea insuficientă a vitaminei B_{12} (de ex., în afecțiunile difuze ale ficatului - hepatită, ciroză etc.);
- g) prezența în ser și în sucul gastric a autoanticorpilor anticelula parietală gastrică sau autoanticorpi antifactor intrinsec Castle, ceea ce determină originea autoimună a anemiei pernicioase (boala Addison Biermer).

Carența în vitamina B₁₂ și acid folic conduce la dereglări în structura acizilor nucleici cu apariția sindromului anemic, gastro-intestinal și neurologic.

Sindromul anemic prezintă înlocuirea eritrocitopoiezei normoblastice cu cea megaloblastică, rezultatul căreia este producția de megalocite – celule de dimensiuni mari, cu rezistența osmotică scăzută și durata redusă de viață – 40–50 zile. Se atestă o anemie foarte pronunțată, cu un număr de hematii sub 1000000/mm³ cu multe megalocite, intens colorate (hipercromie cu indicele cromatic 1,4–1,8). Trombocitele ating limita valorilor inferioare (100000–120000 la mm³).

Sindromul gastrointestinal este determinat de apariția mitozei atipice în celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, limbii și glandelor salivare etc.

În organele cavității bucale carența vitaminei B₁₂ și a acidului folic produce modificări specifice. În urma anemiei și inhibiției proceselor de regenerare fiziologică diminuează rezistența mucoasei la acțiunea factorilor traumatici, apar dereglări de metabolism celular, descuamarea epiteliului, scade rezistenței imunologice locale. Apar focare inflamator-atrofice ale mucoasei linguale cu depapilarea acesteia – “glosita Hunter”. Pe părțile dorsale ale limbii apar regiuni inflamatorii de culoare roșu-aprins ca rezultat al diminuării rezistenței specifice și nespecifice din cavitatea bucală. Inflamația se răspândește de-a lungul părților laterale ale limbii spre vârful ei, probabil datorită traumatizării mai frecvente a acestor regiuni de către dinți sau proteze dentare. Uneori inflamația cuprinde toată limba. Printre primele semne este apariția durerilor și senzației de usturime a limbii. Foarte des pe mucoasa cavității bucale și a limbii se produc afte. Are loc atrofia papilelor linguale fără depuneri (“limbă lăcuită”). Numărul papilelor gustative scade, iar cele rămase se supun modificărilor necrobiotice.

Mucoasa esofagului, stomacului, intestinului subțire este atrofiată, asociată cu dereglări secretorii (aclorhidrie histaminoretentă), tulburări ale absorbției intestinale, ceea ce contribuie la agravarea deficitului vitaminic (apare cercul vicios).

Sindromul neurologic se caracterizează prin tulburarea sintezei mielinei și lezarea directă a axonului. Se declanșează demielinizarea nervilor periferici, lezarea neuronilor corticali și celor spinali, mai cu seamă a cordoanelor posterioare și laterale ale măduvei. Se atestă modificări ale sensibilității (parestezii, algii), motricității (ataxii și semne ale mielozei funiculare, mers instabil), tulburări auditive, oculare, halucinații.

Anemiile feriprive sunt cauzate de deficitul fierului, element absolut necesar procesului de biosinteză a hemoglobinei. În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 4-4,5g, din care 69% revin fierului bivalent din hemoglobină, 28% - fierului depozitat în măduvă osoasă, splină, mușchi și ficat, 3% - fierului din compoziția mioglobinei și enzimelor hemice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

Necesitățile zilnice de fier constituie 10mg pentru bărbați și 20 mg pentru femei. În stomac pepsina eliberează fierul din componența proteinelor, acidul clorhidric ionizează fierul anorganic, iar acidul ascorbic reduce fierul trivalent în fier bivalent bioasimilabil. Absorbția fierului începe în duoden și în partea proximală a jejunului.

Cauzele anemiilor feriprive sunt foarte variate: aportul scăzut de fier cu alimentele, pierderi de fier, de exemplu în sângerări cronice, absorbția insuficientă în tractul gastrointestinal, necesitățile crescute (la prematuri, sugari, adolescenți, în sarcină și perioada de alăptare), transpot insuficient al fierului către măduva osoasă (insuficiența transferinei, tulburarea procesului de depozitare a fierului).

Deficitul de fier în organism conduce la micșorarea sintezei hemului și, în consecință, a hemoglobinei. De asemenea, tulbură și sinteza unor enzime: catalazei, glutatationperoxidazei din eritrocite, precum și a citocromilor și mioglobinei din celulele organelor parenchimatoase, ceea ce declanșează procese atrofice și distrofice în tractul digestiv, parestezii gustative, fisuri ale comisurii gurii.

În anemiile feriprive cantitatea de hemoglobină în sânge este redusă considerabil (sub 60g/l), eritrocitele capătă un aspect ca-

racteristic inelar („anulocite”). Indicele cromatic subunitar (0,5–0,7) indică *anemie hipocromă*, iar diametrul redus al hematiilor (5–6 micrometri) – *anemie microcitară*.

Sinteza insuficientă de enzime antiperoxidante (catalaze, peroxidaze, glutationperoxidaze) conduce la micșorarea rezistenței hematiilor la acțiunea peroxizilor cu declanșarea hemolizei și cu scurtarea duratei de viață a acestora.

În anemia feriprivă se constată paloarea tegumentelor și mucoaselor, păr friabil, unghiile devin plate, concave și se rup ușor, determinate de procesele atrofice și de cele distrofice.

Dereglările din cavitatea bucală în anemiile feriprive depind de următoarele mecanisme patogenetice:

- a) diminuarea numărului vaselor sanguine funcționale;
- b) diminuarea perfuziei țesuturilor organelor cavității bucale, hipoxia, hiponutriția;
- c) hiposecreția glandelor salivare;
- d) diminuarea reactivității imunologice și troficii organelor cavității bucale;
- e) diminuarea proceselor de regenerare fiziologică a celulelor și a sistemului antioxidant, ceea ce conduce la micșorarea rezistenței față de microorganisme, factori chimici, fizici ș. a.

Mucoasa cavității bucale se caracterizează prin paloare cu nuanță gri-verzuie, este uscată. Se dezvoltă procese inflamatorii și atrofice în mucoasa tractului digestiv, apare glosita caracterizată prin parastezii gustative, fisuri ale comisurilor gurii și pe limbă, ulceratii pe mucoasa cavității bucale, stomatită, spasm dureros la deglutiție, pigmentație intensă de culoare roșie pe limbă, senzație de usturime, dureri și arsuri în gură și gât, sângerări din gingii.

Scade sensibilitatea mucoaselor, perceperea olfactivă. Edeumul tisular și perturbările turgorului determină apariția amprentelor dinților pe mucoasa cavității bucale, pe linia de angrenare a dinților, aceasta fiind una din manifestările clinice stabile ale deficitului de fier în cavitatea bucală.

Anemia deficitară de fier se manifestă prin cloroza precocă mai des la fete în perioada pubertară. În această perioadă mucoasa

este pală, cu nuanță verzuie, îndeosebi în părțile distale ale cavității bucale. Cloroza tardivă se depistează la femeile de 30-50 ani, foarte frecvent în perioada de menopauză, și este determinată de micșorarea absorbției fierului în intestinul subțire sau de hemoragiile cronice. Apar dereglări ale integrității epitelului mucoasei bucale, hemoragii gingivale, ulceratii, xerostomii.

Subțierea mucoaselor ca rezultat al atrofiei epitelului este însoțită de micșorarea elasticității lor, acestea fiind ușor alterabile. Procesul atrofic de pe suprafața limbii are 4 stadii: I – afectarea papilelor filiforme; II – atrofia papilelor filiforme și fungiforme de pe vârful limbii; III – atrofia papilelor filiforme și fungiforme de pe partea anterioară a limbii; IV – atrofia epitelului de pe toată suprafața limbii, care devine netedă, “lăcuită”, în cazuri grave cu stricturi adânci, afte, cu atrofia fasciculelor musculare.

În patogenia atrofiei mucoaselor cavității bucale un rol esențial joacă reducerea activității fermenților de oxido-reducere hemosiderinici (care conțin fier): succinatdehidrogenaza, citocromoxidaza, precum și a fermenților antioxidanți, ceea ce va determina micșorarea regenerării fiziologice a celulelor epiteliale. Reducerea activității sistemului antioxidant micșorează rezistența mucoasei bucale la microorganisme, acțiunea factorilor mecanici, chimici și alți factori patogeni.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei

Durata vieții hematiilor este de circa 120 de zile. În condiții normale, procesul de eritrocitopoieză este perfect echilibrat cu procesul de hemoliză fiziologică. Hemoliza excesivă conduce la anemii hemolitice.

După etiologie, anemiile hemolitice se împart în:

- *anemii hemolitice ereditare endoeritrocitare*, cauzate de defecte eritrocitare genetic determinate (membranopatiile, hemoglobinopatiile și enzimopatiile);
- *anemii hemolitice dobândite exoeritrocitare* provocate de factori extraeritrocitari non-creditari.

Anemiile hemolitice ereditare sunt expuse în compartimentul "Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor". Hemoliza în aceste boli, la fel ca și hemoliza fiziologică, are loc în celulele sistemului macrofagal (hemoliza intracelulară).

Anemiile hemolitice dobândite sunt anemiile declanșate în cursul vieții de factori din afara eritrocitelor. Acestea pot fi de diferită origine: mecanici, fizici, chimici, infecțioși etc.

Acțiunea *factorilor mecanici* (de ex., protezele vasculare sau valvulare) provoacă fragmentarea eritrocitelor în patul vascular cu ieșirea componentilor eritrocitari (hemoglobina).

Factorii chimici și medicamentoși pot acționa asupra eritrocitelor prin mai multe mecanisme.

Acțiune toxică directă asupra constituenților membranei eritrocitare posedă cloroformul, benzenul, toluenul, unii detergenți, veninul de șarpe, coloranții aniliniici etc. Din factorii biologici acțiune hemolitică exercită plasmodiul malariei, streptococul hemolitic, stafilococii, leishmaniile, *Clostridium welchii* etc. Anemia hemolitică poate fi provocată și de anticorpilor antieritrocitari.

Anemia hemolitică izoimună poate surveni la interacțiunea dintre anticorpilor naturali ai recipientului (aglutininele alfa și beta) contra antigenelor naturale eritrocitare ale donatorului (aglutinogenele A, B și D) la transfuzia de sânge incompatibil după grupă sau factorul Rhesus.

Anemiile hemolitice autoimune dobândite reprezintă o grupă de afecțiuni, în care eritrocitele sunt distruse de către anticorpi sau de către limfocitele sensibilizate în urma interacțiunii acestora cu antigenele neschimbate ale eritrocitului.

În unele boli hemoliza are loc chiar în patul vascular (hemoliza intravasculară). Consecințe ale hemolizei intravasculare a hematiilor este *hemoglobinemia* și *hemoglobinuria* cu *hiperbilirubinemie* (fracția liberă) și *hemosiderinurie*.

Anemiile hemolitice atât ereditare, cât și dobândite, sunt însoțite de microhemoragii gingivale, apărute la traumatizarea ușoară a gingiilor sau în mod spontan (în crize hemolitice), ceea ce determină apariția și intensificarea nuanței sur-pale a mucoaselor cavi-

tății bucale. Foarte des se dezvoltă gingivita fără afectarea pronunțată a țesutului osos. Pe mucoasa cavității bucale, în locul traumatizării ei de către protezele dentare sau dinți, apar ulcerații necicatrizate, atone, cu depuneri necrotice. Se micșorează trofica țesuturilor parodontiului. Se creează condiții pentru apariția cariei.

IV. Anemiile consecutive pierderilor de eritrocite

Hemoragia reprezintă extravazarea unei cantități mari de sânge, apărută în urma lezării pereților vaselor sanguine, caracterizată printr-un complex de reacții patologice și compensatorii ale organismului.

Cauze ale hemoragiei sunt diverse: a) traume mecanice, intervenții chirurgicale etc.; b) mărirea permeabilității vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza vitaminei C, boala actinică; c) micșorarea coagulabilității sângelui.

Hemoragia acută, cu pierderi mari de sânge, conduce la scăderea bruscă a presiunii arteriale – *colaps arterial*, care, la rândul său, demarează un șir de reacții compensatoare. Reacțiile circulatorii apar chiar în primele secunde după hemoragie – intensificarea activității cardiace (tahicardie, creșterea volumului sistolic și debitului cardiac), constricția arteriolelor din țesutul subcutanat, rinichi, organele abdominale și mușchi paralel cu dilatarea arteriolelor din organele de importanță vitală – creier, cord, plămâni.

Reacțiile respiratorii se includ ca urmare a scăderii presiunii parțiale a oxigenului în sânge, ceea ce excită centrul respirator, provocând respirație profundă și accelerată.

Compensarea hidrică este asigurată de hipersecreția hormonului antidiuretic. Acesta stimulează sinteza unei proteine responsabile de formarea canalelor pentru apă (*aquaporinei-2*) în membrana apicală a epiteliocitelor canaliculelor renale și intensifică reabsorbția H_2O . Hipovolemia determină și scăderea fluxului arterial renal, ceea ce activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, condiționând reabsorbția activă a ionilor de Na^+ și apei din urină. Hipotensiunea în microvasele sanguine diminuează fil-

trația apei în interstițiu cu intensificarea procesului de translocare a lichidului interstițial în patul vascular.

Compensarea medulară este mediată de hipoxie prin stimularea sintezei eritropoietinei în celulele nefronului, ficatului, splinei cu sporirea proliferării și maturizării celulelor hematopoietice, mai cu seamă ale eritrocitopoiezei.

Anemia posthemoragică cronică este rezultatul unor sângerări neînsemnate și repetate. Se atestă în ulcerații gastrice sau duodenale, polipi intestinali, dismenoree, hemoroizi etc. În aceste situații organismul pierde cantități de fier mai mari decât cele ce pot fi restabilite cu hrana. La început anemia este compensată din contul rezervelor endogene de Fe, care se mobilizează din organele de depozitare (ser, mușchi, ficat), iar ulterior, dacă ea persistă timp îndelungat, rezervele de fier în organism sunt epuizate, ceea ce conduce la apariția anemiei fierodeficitare cu hipocromie și microciteză, cu hipoplazia sau aplazia măduvei osoase.

În sângele periferic se constată eritrocite cu dimensiuni mici (*microciteză*). Micșorarea cantității de hemoglobină în eritrocite determină apariția eritrocitelor hipochrome (*Vezi și Anemia prin carența de fier*).

În cavitatea bucală în hemoragiile cronice se dezvoltă diferite procese patologice tipice mucoaselor, cum ar fi: atrofia, distrofiile, eroziunile, ulcerațiile, pot apărea afte. Aceste schimbări sunt determinate de dereglări microcirculatorii, ischemie, hipoxie. Mucoasa cavității bucale este pală, cu nuanță cianotică. Caracteristic este nuanța pală a marginii gingivale și lipsa desenului microcirculator.

16.3. Procesele patologice și schimbările reactive în sistemul leucocitar

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea specifică și nespecifică a organismului. La adulți numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 6000-8000 leucocite/mm³.

În sângele periferic circulă mai multe specii de leucocite. Raportul procentual al tuturor formelor de leucocite este desemnat de *formula leucocitară*. Granulocitele constituie în total cca 67% (leucocitele *neutrofile* – 60–62%, *eozinofilele* – 2–4% și *bazofilele* – 0,5–1%), iar agranulocitele – cca 33% (limfocitele 27%, monocitele – 6%).

16.3.1. Leucocitozele

Leucocitoza reprezintă creșterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală ($9000 \text{ leucocite/mm}^3$). Leucocitoza apare ca o reacție temporară a sistemului hematopoietic la acțiunea diversilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici. Deosebim leucocitoze fiziologice și patologice.

Leucocitozele fiziologice se constată în condiții fiziologice, de ex., la nou-născuți, gravide, după efort fizic sporit etc.

Leucocitozele patologice pot fi de origine *infecțioasă* (de ex., în parotidită, pulpită etc.), *toxică exogenă*, *toxică endogenă* – în uremie, coma diabetică etc., *posthemoragică* – apărută după sângerările acute.

Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

a) leucocitoza prin intensificarea leucocitopoiezei cu ieșirea leucocitelor în patul vascular la acțiunea leucopoielinelor tisulare; are loc creșterea atât a numărului de celule mature, cât și a celor imature. După procentul de celule imature, leucocitoza poate fi regenerativă sau hipo-, aregenerativă;

b) leucocitoza prin transformarea blastomatoasă a leucopoiezei (leucoze); are loc mărirea în sânge a numărului de leucocite mature cu apariția celulelor imature sau chiar a celulelor blaste;

c) leucocitoza prin redistribuirea leucocitelor în patul vascular, are caracter temporar și se atestă creșterea numărului de leucocite doar într-o regiune a patului vascular, de ex., în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatului (în caz de șoc traumatic și anafilactic);

d) leucocitoza prin hemoconcentrație; reprezintă o consecință a deshidratării organismului de ex., în diaree, vomă incoercibilă poliurie etc.

În funcție de faptul pe seama căror forme are loc creșterea numărului total de leucocite, se disting leucocitoze neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocitoze și monocitoze.

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia) – prezintă creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic peste limita valorilor normale (6 000–6 500 leucocite/mm³). Neutrofilia se constată în procese inflamatorii acute, provocate de coci, pneumonie ș.a. Creșterea numărului de neutrofile imature (a mielociților, metamielociților și neutrofilelor nesegmentate) e considerată ca deviere nucleară “spre stânga” (leucocitoză regenerativă), iar mărirea numărului de neutrofile segmentate și apariția celor polisegmentate poartă denumirea de deviere nucleară “spre dreapta”.

Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia) este creșterea numărului de eozinofile peste 700 în 1mm³. Se dezvoltă în alergii (dermatoză, astm bronșic, urticarie, colagenoză, alergii alimentare), infestări parazitare, insuficiența suprarenalelor la administrarea antibioticelor, sulfanilamidelor etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia) reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150 /mm³. Se întâlnește în leucoza mieloidă cronică, policitemie, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabet zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Limfocitoza este o creștere a numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3200 celule/mm³, fiind denumită și limfocitoză absolută. Este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfatice - leucoza limfoidă cronică, infecții virale (de ex., în mononucleoza infecțioasă, tusa convulsivă), în bolile infecțioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceleză sifilis ș. a.).

Monocitoza constituie o creștere a numărului absolut de monocite peste 800/mm³. Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare). Dintre bolile infecțioase, în care se constată monocitoză, fac parte

tuberculoza, histoplasmoza, listerioza, febra tifoidă și paratifoidă, luesul, infecțiile cu fungi și protozoare etc.

Monocitoza poate fi întâlnită și în convalescența infecțiilor acute, în neutropeniile cronice, fiind interpretată ca un semn de vindecare (de ex., în agranulocitoză).

16.3.2. Leucocitopeniile

Leucocitopenia reprezintă micșorarea numărului de leucocite sub valorile minime normale 3000–4 000 leucocite/mm³ sânge. Se poate dezvolta în lipsa leucopoietinelor sau din cauza carenței de factori plastici, necesari leucocitopoiezei (carența proteică, insuficiența cianocobalaminei și acidului folic etc.), în urma acțiunii radiației ionizante, în metastazele tumorale, în alergia medicamentoasă etc.

Leucopoieza poate cuprinde concomitent toate seriile de leucocite, sau, selectiv, una din ele. De ex., sub acțiunea radiației ionizante are loc distrugerea tuturor leucocitelor din țesutul hematopoietic, în timp ce la administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor nonsteroidice (brufen, ibobrufen, amidopirinei etc.), ca rezultat al lezării selective a seriei granulocitare, apare agranulocitoza.

Cea mai frecventă e *neutropenia* – micșorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000/mm³ sânge. În cazul în care această diminuare atinge cifrele 200–300/mm³, concomitent cu lipsa eozinofilelor și bazofilelor, e vorba de o instalare a *agranulocitozei*.

Eozinopenia se înregistrează la micșorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic sub valorile minime 80–100/mm³. Se dezvoltă în stările de hipercorticism, în intervențiile chirurgicale, traumatisme, efort fizic sporit, precum și după administrarea îndelungată a glucocorticoizilor. Scăderea numărului de bazofile în sângele periferic este greu de depistat, dar poate apărea în stările de stres, hipertiroidii, la administrarea de corticosteroizi.

Agranulocitoza. Manifestările agranulocitozei în organele cavității bucale

Agranulocitoza reprezintă un sindrom hematologic caracterizat prin micșorarea considerabilă sau lipsa leucocitelor granulate în sângele periferic. Poate fi primară, de ex., în anemia aplastică, sau poate apărea secundar la acțiunea mielotoxică a unor preparate medicamentoase – citostatice și antibiotice, care oprimă activitatea proliferativă în seria granulocitară cu apariția unei granulocitopenii grave, uneori asociate cu trombocitopenie și anemie. Unele medicamente formează complexe antigen-anticorp pe membrana leucocitelor cu distrugerea acestora.

Schimbările caracteristice din organele cavității bucale în agranulocitoză apar în urma micșorării sau lipsei neutrofilelor, ceea ce determină riscul invaziei microorganismelor cu inflamație lentă, hipocergică, fără supurație (inflamația flaxă), cu predominarea necrozei celulelor. O altă caracteristică a afectării infecțioase a organelor cavității bucale în agranulocitoză este implicarea reactivă a țesutului limfoid cu dezvoltarea limfadenitei.

Manifestările agranulocitozei în cavitatea bucală apar mai frecvent la copii după administrarea antipireticilor timp de 5–7 zile. Mucoasa este hiperemiată, tumefiată, în regiunile distale se formează eroziuni și aște acoperite cu depuneri albe-surii laxe (care ușor se detașează), după care se formează suprafețe hemoragice. Este caracteristică dezvoltarea anginelor ulcero-necrotice, gingivitelor, gangrenei pulmonare, necrozei intestinului ș. a. Astfel, mecanismul patogenic principal al acestor dereglări se bazează pe insuficiența funcției fagocitare a neutrofilelor, monocitelor, dereglării procesului de regenerare a mucoasei, ceea ce creează condiții pentru invazia microbiană și persistența procesului infecțios.

Monocitopenia reprezintă micșorarea numărului de monocite mai jos de valorile minime $270/\text{mm}^3$ sânge. Se întâlnește în aplazia medulară, în unele leucemii, precum și la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Monocitopenia contribuie la creșterea sensibilității organismului față de infecțiile cu fungi, micobacterie și microorganisme, față de care monocitele au rol de protecție.

16.3.3. Leucozele. Manifestările în organele cavității bucale

Leucozele reprezintă afecțiuni de origine tumorală a sistemului hematopoietic, având în calitate de manifestări proliferarea abundentă a țesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacității de diferențiere și maturizare a celulelor hematopoietice (*anaplazie*) și invadarea organelor ne= hematopoietice cu celule tumorale (*metaplazie*).

Clinic leucozele se clasifică în acute și cronice. După tipul celulelor blaste, care predomină în măduva osoasă și în sângele periferic, *leucozele acute* se pot subdiviza în leucoze acute mieloblaste, limfoblaste, promielocitare, monoblaste, eritromieloblaste, leucoze acute nediferențiate.

Etiologia leucozelor, ca și a altor tumori, definitiv nu e stabilită. Există mai mulți factori cancerigeni: razele ionizante, substanțe chimice – metilcolantrenul, benzenul și dimetilbenzantracenu, metaboliții triptofanului, tirozinei. Există date experimentale convingătoare care demonstrează rolul virusurilor oncogeni în originea leucozelor.

Patogenia leucozelor este în linii generale similară cu cea a altor tumori. În patogenia leucozelor are importanță atipismul tumoral, originea clonală și progresia tumorală.

Atipismul tumoral este consecința înlocuirii celulelor normale din țesutul hematopoietic cu celule leucozice. Particularități esențiale ale atipismului tumoral sunt:

– *atipismul de creștere* – creștere difuză, infiltrativă a celulelor leucozice atipice alături de cele normale. Celulele blaste atipice se deosebesc printr-o activitate proliferativă foarte mare, concomitent cu reprimarea sau chiar blocarea procesului de maturizare; celulele blaste leucozice invadează sângele periferic;

– *atipismul structural* – celulele leucozice se deosebesc de cele normale prin formă, dimensiuni, mărimea nucleului și raportul dintre nucleu și citoplasmă;

– *atipismul biochimic* – se caracterizează prin lipsa unor enzime caracteristice celulelor mature;

– *atipismul funcțional* – celulele leucozice nu posedă funcțiile caracteristice celulelor mature (de ex., fagocitoza, sinteza de anticorpi).

Originea clonală în producerea leucozelor presupune că celulele leucozice provin dintr-o celulă mutantă, formând *clone* – colonii de celule cu caractere specifice acesteia. Pătrunzând în sânge, ele pot forma colonii pretutindeni, atât în țesutul hematopoietic, cât și în alte organe. Formarea de colonii determină *metastazarea* leucozelor.

Progresia tumorală reprezintă apariția de noi clone tumorale din clona primară – se instalează forma tumorală policlonală, care crește malignitatea acesteia. Acest proces este datorat variabilității crescute a aparatului genetic al celulei leucozice cu mutații repetate.

16.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar

Trombocitoza reprezintă o stare caracterizată de creșterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (350 000 /mm³). Trombocitozele se întâlnesc în osteomieloscleroze, critremie, leucoza mieloidă cronică și mielofibroză. În leucoze trombocitoza, care uneori atinge câteva milioane/mm³, este paradoxal asociată cu sângerări ca consecință a ineficienței trombocitelor leucemice.

Trombocitopenia reprezintă micșorarea numărului de trombocite mai jos de 100 000–150 000/mm³. Trombocitopenia poate să apară ca rezultat al reprimării trombocitopoiezei, la perturbări ale maturației megacariocitelor, distrugerii plachetelor (proces autoimun), în intoxicații, infecții, consumul exagerat de plachete în sindromul CID (coagulare intravasculară diseminată).

Mai frecvent trombocitopenia reprezintă o expresie a tulburării funcției aparatului megacariocitar (reținerea procesului de frag-

mentare a trombocitelor), constatată în purpura trombocitopenică boala Werlghoff. În această boală numărul de trombocite scade foarte pronunțat ($60\ 000/\text{mm}^3$ și mai jos), această scădere având un caracter stabil și progresiv. Valoarea critică a trombocitemiei capabile să inducă sângerări e de $30\ 000/\text{mm}^3$.

17. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI FLUIDOCOAGULANT

17.1. Hemostaza

Echilibrul fluidocoagulant este asigurat de o diversitate de procese fiziologice și biochimice foarte complicate – hemostaza fiziologică, sistemul anticoagulant și sistemul fibrinolitic.

Hemostaza fiziologică reprezintă o complexitate de fenomene interdependente ce realizează formarea cheagului cu sistarea sângerării. Deosebim hemostaza primară și secundară.

Hemostaza primară reprezintă prima etapă în procesul trombogenezei. Condițiile de formare a trombusului parietal sunt lezarea integrității peretelui vascular, modificările fizico-chimice ale sângelui și micșorarea vitezei curentului sanguin. Lezarea peretelui vascular produce spasmul acestuia, mediat de serotonină, adrenalină, noradrenalină cu încetinirea vitezei circulației în această zonă - condiții necesare pentru oprirea sângerării. Imediat după spasmul vascular are loc adeziunea trombocitelor la colagenul descoperit în locul leziunii peretelui capilar și agregarea lor cu formarea cheagului plachetar parietal.

Hemostaza secundară (mecanismul plasmatic) sau coagularea propriu-zisă, include câteva faze – activizarea tromboplastinei, transformarea protrombinei în trombină, transformarea fibrinogenului în fibrină și retracția cheagului. Inițial are loc activizarea protromboplastinei tisulare și plachetare. Ulterior, tromboplastina activă transformă protrombina în trombină fie pe cale *extrinsecă* – calea mai rapidă de activizare a tromboplastinei (durează, 30-40 secunde), fie pe cale *intrinsecă*, care decurge cu mult mai încet (5-10 minute). Sub acțiunea trombinei fibrinogenul se transformă