

– *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 ( $350\ 000/\text{mm}^3$ ). Trombocitozele se întâlnesc în osteomieloscleroze, eritremie, leucoza mieloidă cronică și mielofibroză. În leucoze trombocitoza, care uneori atinge câteva milioane/ $\text{mm}^3$ , este paradoxal asociată cu sângerări ca consecință a insuficienței trombocitelor leucemice.

*Trombocitopenia* reprezintă micșorarea numărului de trombocite mai jos de  $100\ 000$ – $150\ 000/\text{mm}^3$ . 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 Werlhoff. 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 trombozei. 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 rețracția 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

cu formarea compusului polimer stabil. *Retracția* reprezintă etapa finală în formarea cheagului de fibrină, din care se extrage serul, iar cheagul devine dens și rezistent la acțiuni mecanice, chimice și chiar la cele enzimaticе, asigurând hemostaza eficace și stabilă.

*Sistemul anticoagulant* este reprezentat de antitrombochinaze. Acestea împiedică formarea trombinei și antitrombinei, iar după formarea cheagului adsorb restul de trombină, transformând-o în forma neactivă, ceea ce împiedică procesul de formare a cheagului în afara zonei leziunii vasului.

*Sistemul fibrinolitic* reprezintă o totalitate de reacții antrenate în dizolvarea surplusului de cheag (polimerului insolubil de fibrină), devenit inutil după oprirea hemoragiei. Sistemul fibrinolitic nu limitează realizarea hemostazei pe locul leziunii integrității vaselor (în acest loc fibrinoliza este blocată). Odată cu finisarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării cheagului în circulația sanguină.

Componentul principal al sistemului fibrinolitic este *plasmina* (fibrinolizina), dotată cu o puternică acțiune de hidrolizare asupra fibrinogenului, fibrinei, factorilor de coagulare V, VIII, IX și protrombinei.

Activatorii tisulari ai sistemului fibrinolitic sunt prezenți în toate țesuturile, dar într-o cantitate mai mare se constată în uter, rinichi, prostată, plămâni, ganglionii limfatici. Sursa principală de fibrinochinaze este endoteliul vascular.

Așadar, echilibrul fluidocoagulant este o complexitate de procese biochimice, „cascade enzimatice” antagoniste cu participarea diversilor factori celulari și tisulari cu acțiune catalizatoare, activatoare și inhibitoare, care se desfășoară în mod continuu, la un nivel cantitativ perfect echilibrat. În condiții fiziologice hemostaza și fibrinoliza au caracter protectiv.

În condiții fiziologice există un echilibru între sistemul hemostatic, pe de o parte, și cel fibrinolitic și anticoagulant, pe de altă parte. Dezechilibrul între aceste procese conduce la hipercoagulabilitate (tromboză, sindrom trombotic) sau la hipocoagulabilitate (sindroame hemoragice).

## 17.2. Hipercoagularea

Starea de hipercoagulabilitate este determinată de mai multe mecanisme:

a) *mărirea concentrației de procoagulanți în sânge* (de ex., catecolamine și glucocorticoizi), care pot conduce la sporirea sintezei de fibrinogen și protrombină. Se constată în septicemie, combustii masive cu ieșirea abundentă a tromboplastinei tisulare, sau în stările însoțite de hemoconcentrație cu creșterea numărului de trombocite și ieșirea din acestea a factorilor plachetari;

b) *surplusul de activatori ai factorilor coagulării*, apărut de ex., în caz de șoc, septicemie, combustii etc.;

c) *micșorarea concentrației sau oprimarea activității anti-coagulanților* (de ex., deficitul antitrombinei III în insuficiența hepatică, deficitul de heparină în hiperlipoproteinemii etc.);

d) *micșorarea concentrației sau oprimarea activității factorilor fibrinolitici* (de ex., deficitul de plasminogen sau surplusul de antiplasmine care inhibă procesul fibrinolitic).

**Tromboza** reprezintă un proces fiziologic, caracterizat prin formarea în timpul vieții pe pereții vaselor sanguine sau a cordului a unui conglomerat solid din elementele figurate ale sângelui și fibrină stabilă și orientat spre oprirea hemoragiei. În cazul, în care trombul obturează vasele din zona respectivă, tromboza devine patologică.

Factorii cauzali ai trombozei au fost descriși încă în secolul trecut - așa-numita *triada lui Virchow*:

1) *leziunea endoteliului vascular* sub acțiunea agenților fizici (traumă mecanică, curent electric), chimici (clorura de sodiu, de fier, de mercur etc.) și biologici (endotoxinele microorganismelor cu leziunea de origine inflamatorie sau metabolică); leziunea endoteliului vascular inițiază activarea locală a factorilor „de contact”, crește adeziunea, agregarea și aglutinarea plachetelor;

2) *încetinirea curentului sanguin (staza venoasă)* - un factor secundar al trombogenezei;

3) *factorii sanguini plasmatici și celulari* – la creșterea concentrației lor în sânge pot determina hipercoagularea.

Deosebim tromb alb, roșu și mixt.

*Trombul alb parietal* se formează în urma procesului de adeziune și agregare a trombocitelor și leucocitelor. Este întâlnit în artere, conține o cantitate minimă de fibrină și nu conține eritrocite.

*Trombul roșu* este constituit din eritrocite cuprinse între filamentele de fibrină; se formează mai frecvent în vene.

*Trombul mixt* rezultă din alternarea hemostazei primare și celei secundare, trombii fiind constituiți din straturi albe și roșii.

**Consecințele trombozei.** Gradul de obturare a lumenului vasului în mare măsură va determina severitatea perturbărilor apărute în tromboză. Formarea trombului în artere cu obturarea lor va conduce la *ischemie* cu toate consecințele ei, iar în vene la obturarea lor și la instalarea stazei venoase.

Trombusul poate evolua în următoarele procese:

a) organizarea trombusului cu țesut conjunctiv și trainic fixat în vas;

b) transformarea în embol – trombusul desprins de la vas este transportat de curentul sanguin în alte regiuni unde poate obtura vasele respective, producând tulburări locale ale circulației sanguine;

c) canalizarea – presiunea sângelui în vas poate forma în trombusul poros canale, prin care se restabilește parțial circulația sanguină;

d) ramolismul purulent în urma infectării trombusului, desprinderea particulelor mici cu transformarea acestora în tromboemboli, care vor conduce la diseminarea microorganismelor în diverse organe și țesuturi;

e) resorbția trombusului cu restabilirea circulației sanguine.

### 17.3. Hipocoagularea

*Hipocoagularea* este diminuarea capacității de coagulare a sângelui cu consecințe hemoragice. Hipocoagulabilitatea se mani-

festă prin tendința către sângerări repetate chiar și în urma unor leziuni neînsemnate (înțepături, tăieturi, lovituri etc.), fenomenul fiind numit *sindrom hemoragic*. În cazul în care aceste sângerări se repetă frecvent procesul poartă denumirea de *diateze hemoragice*.

În funcție de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice pot fi divizate în 5 grupe mari :

1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.
2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.
3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică (coagulopatiile).
4. Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant.
5. Sindroame hemoragice condiționate de activizarea exagerată a sistemului fibrinolitic.

1. *Sindroamele hemoragice de natură vasculară* (vasculopatiile sau purpura vasculare) sunt determinate de alterări structurale și perturbări funcționale ale peretelui vascular (tulburări trofice, creșterea permeabilității microvaselor). Vasculopatiile, după etiologie, pot fi ereditare sau dobândite.

#### 2. *Sindroame hemoragice de natură trombocitară.*

*Trombocitopeniile* reprezintă sindroame hemoragice apărute prin deficit de plachete fie ca rezultat al trombocitopeniei insuficiente, fie ca rezultat al distrucției sau al consumului mărit al acestora. Trombocitopenia poate apărea prin mecanism autoimun sau prin sechestrarea plachetelor și distrugerea acestora la nivelul splinci în *hipersplenism* (boala Werlhov).

*Trombocitopatiile* reprezintă sindroame hemoragice determinate de modificările calitative ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau două defecte plachetare principale. Primum defect constă în dereglarea reacției "de eliberare" din plachete a ADP și tromboplastinei plachetare ( $FP_3$ ). A doua anomalie are la bază lipsa răspunsului plachetar la ADP, fenomenul fiind numit "trombastenie".

3. *Sindroame hemoragice de natură plasmatică (coagulopatiile).*

Coagulopatiile reprezintă sindroame hemoragice apărute ca rezultat al deficitului ereditar sau dobândit al factorilor plasmatici ai coagulării. În funcție de faza predominant afectată a procesului de coagulare, deosebim următoarele coagulopatii:

a) coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei – *hemofiliile*. Reprezintă boli ereditare, transmise de către femei clinic sănătoase. Boala se transmite recesiv, legată de cromozomul sexual X, ceea ce face ca boala să se manifeste doar la sexul masculin. La fete hemofilia se întâlnește numai în cazul în care tata e hemofil, iar mama e transmițătoare. Hemofiliile sunt determinate de sinteza insuficientă sau lipsa completă a unor factori plasmatici și se caracterizează prin hemoragii abundente, provocate de cele mai mici traumatisme;

b) coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei. Apar în caz de leziuni hepatice, însoțite de dereglarea sintezei protrombinei (f.II) și a factorilor plasmatici (f.VII, f.IX, f.X) dependenți de vitamina K, care are rol de coferment al unei enzime carboxilante hepatice;

c) coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei – *hipofibrinogenemia* sau *afibrinogenemia*;

4. *Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant.*

Există sindroame hemoragice determinate de un surplus în circulație a anticoagulanților. De ex., activarea exagerată a sistemului anticoagulant apare în unele leucoze, boala actinică, șocul anafilactic, boli autoimune însoțite de o sinteză sporită de heparină și de metabolismul proteic dereglat cu formarea de proteine calitativ modificate, dar cu acțiune marcată anticoagulantă.

5. *Sindroame hemoragice condiționate de activizarea exagerată a sistemului fibrinolitic (sindroame fibrinolitice).* Cauza nemijlocită, ce conduce la apariția fibrinolizei excesive, este dezechilibrul dintre procesul de coagulare și cel fibrinolitic cu predominarea fibrinolizei.

Sindromul fibrinolitic se caracterizează printr-o eliminare pronunțată de activatori tisulari și vasculari ai plasminogenului, cu

o formare în exces de plasmină, contribuind astfel nu numai la scindarea fibrinei, dar și a factorilor plasmatici V, VIII etc. Activarea exagerată a sistemului fibrinolitic rezultă fie din eliberarea de activatori ai fibrinolizei din țesuturile lezate direct sau indirect de agentul patogen, fie din deficitul inhibitorilor fibrinolizei.

#### 17.4. Manifestările sindroamelor hemoragice în organele cavității bucale

*Trombocitopatiile.* Se consideră că dereglările hemostazei la bolnavii cu inflamație odontogenă prezintă un factor de risc, ce poate determina chiar și sfârșitul letal. În 3–10 % din cazuri, osteomielitele odontogene și flegmoanele faciale necrotice sunt însoțite de tromboze și hemoragii vasculare periferice.

O trăsătură caracteristică a inflamației țesuturilor moi ale regiunii orofaciale se consideră edemul difuz, care devine mai pronunțat la deschiderea focarului purulent, fiind determinat de eliminarea în patul vascular a tromboplastinei, endotoxinelor și de depuneri de fibrină, care activează sistemul coagulant. De ex., hemoragiile gingivale prezintă un simptom tipic pentru paradontită. Sanarea chirurgicală a focarelor de inflamație cronică în regiunea marginală și apicală a paradonțiului descori este însoțită de hemoragii.

Hemoragiile prezintă un simptom precoce al traumei paradonțiului. Dacă hemoragia durează mai mult de 1–3 zile, atunci este considerată complicație traumei. Hemoragiile însoțesc și fracturile scheletului facial. Una din manifestările caracteristice la pacienții cu tumori în regiunea capului și gâtului este dezvoltarea trombozelor vasculare și a hemoragiilor, care pot provoca sfârșit letal.

Coagulopatiile la pacienții stomatologici pot surveni nu numai în procese patologice, dar pot însoți și manipulările chirurgicale din cavitatea bucală. Astfel, în extracțiile dentare hemoragiile se întâlnesc în 0,8–2,9% cazuri și constituie o pătrime din numărul total de complicații cauzate de trauma țesuturilor cavității bucale.



O parte de hemoragii care pot complica flegmonul, tumorile maligne, sunt determinate de eroziunea vaselor. Deschiderea absceselor, flegmoanelor, secvestrectomiile și maxilitele activează considerabil sistemul de coagulare al sângelui și inhibă fibrinoliza. Folosirea metodelor conservative (ortopedice) și îndeosebi chirurgicale în tratamentul fracturilor regiunii orofaciale pot fi însoțite de hipercoagulare, hiperfibrinogenemie și depresie fibrinolitice.

O altă categorie de factori ce provoacă hemoragii sunt perturbările hormonale (graviditatea, metroragiile endocrine).

Cea de-a treia categorie o constituie patologia asociată (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, patologia sângelui, patologia ficatului), precum și întrebuițarea substanțelor ce influențează hemostaza (hormoni, anticoagulanți, adrenalină), stupefianților.

Sepsisul odontogen, abscele, flegmoanele, osteomielitele orofaciale pot induce coagularea intravasculară diseminată (CID), caracterizată prin hipercoagulare, depresie fibrinolitice, mărirea sau, în unele cazuri, micșorarea concentrației de fibrinogen.

Tromboza locală și microhemoragiile ulterioare reprezintă o parte constituantă a tabloului clinic al parodontitei, deși datele privitor la starea sistemului hemocoagulant în această maladie sunt contradictorii (în unele cazuri se formează hipocoagularea, iar în altele – hipercoagulare). Contradictorii sunt și informațiile referitoare la procesele fibrinolitice în parodontite. Se consideră că divergența devierilor în sistemul hemostatic în parodontită este determinată de dereglările microcirculației (vasculite, obliterarea vasculară, dereglări de tonus vascular etc. ce contribuie la aportul în patul vascular a constituenților cu efect tromboplastic, ce joacă rol trigger în coagularea intravasculară). Concomitent, pe fondal de hipercoagulare, la bolnavi se activează fibrinoliza și se acumulează produsele degradării fibrinei și fibrinogenului. Corelațiile diferite dintre activitatea procoagulanților, anticoagulanților și procesele fibrinolitice determină, în ultima instanță, dereglările hemostatice în dinamica parodontitei. Trebuie menționat faptul că perturbările în conținutul factorilor de coagulare în secretul gingival al cavității bucale și al parotidelor calitativ repetă cele din sânge.

În inflamațiile paradonțiului marginal se atestă fibrinogen, substanțe fibrinolitice în salivă și secret gingival. Aceste substanțe se depistează în celulele epiteliale, în leucocitele migrate în focarul patologic, pe mucoasa cavității bucale și în microflora fisurii dentogingivale.

## 18. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Sistemul cardiovascular asigură irigarea optimală cu sânge a organelor și țesuturilor conform necesităților curente (*suficiența circulatorie*). Nivelul circulației sanguine este determinat de mai mulți factori: funcția cordului, tonusul vascular, volumul sângelui circulant și proprietățile reologice ale sângelui. Pentru aprecierea cantitativă a suficienței circulației sistemice și regionale se utilizează un șir de indici fiziologici, obținuți prin investigații instrumentale sau determinați prin calcule (tab. 19.1).

Tabelul 19.1

Indicii de bază ce caracterizează funcția aparatului cardiovascular

Indicii	Valoarea
Tensiunea arterială diastolică	65–85 mm Hg
Tensiunea arteriaală sistolică	110–120 mm Hg
Debitul sistolic (în repaus)	60–75 ml
Debitul cardiac	4,0–5,0 litri
Viteza circulației sanguine în arterele mari	0,5–0,6 m/sec
Viteza circulației sanguine în capilare	0,5–10 m/sec
Viteza circulației sanguine în venele cave	0,2 m/sec
Timpul de circulație a sângelui	20–23 sec

*Insuficiența circulatorie* prezintă o astfel de situație, în care sistemul cardiovascular nu asigură nivelul necesar al irigației organelor și țesuturilor cu sânge, ceea ce creează deficit de oxigen și substrat nutritive, precum și reține în țesuturi metabolizii.

În funcție de factorul patogen principal, se disting următoarele tipuri de tulburări circulatorii: