



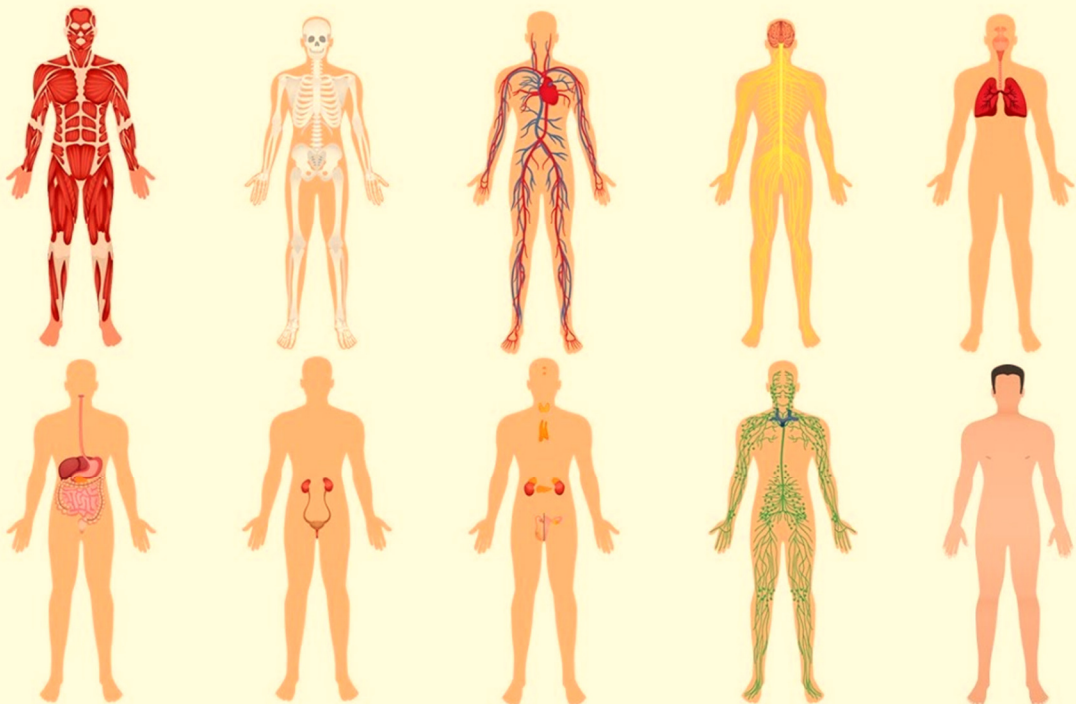
UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ“ DIN TIMIȘOARA

ALEXANDRA MIOC

SĂVOIU GERMAINE

ANATOMIE, FIZIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE

NOTE DE CURS
*PENTRU STUDENȚII FACULTĂȚII DE
FARMACIE*



Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2023

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: *evb@umft.ro*

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: MANUALE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia

Referent științific: Prof. univ. dr. Codruța Șoica

© 2023

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-316-1

CUPRINS

1. SISTEMUL CARDIOVASCULAR	5
2. SÂNGELE	39
3. SISTEMUL RESPIRATOR.....	52
4. SISTEMUL DIGESTIV	72
5. SISTEMUL EXCRETOR	89
6. SISTEMUL ENDOCRIN	102
6.1 NOȚIUNI GENERALE DESPRE SISTEMUL ENDOCRIN	102
6.2 STRUCTURA GENERALĂ A SISTEMULUI ENDOCRIN	102
6.3 HORMONII	102
6.4 HIPOFIZA.....	105
6.5 TIROIDA.....	110
6.6 GLANDELE PARATIROIDE	113
6.7 GLANDELE SUPRARENALE.....	116
7. METABOLISMUL HIDROELECTROLITIC.....	119
7.1 ECHILIBRUL HIDRIC.....	119
7.2 ECHILIBRUL ELECTROLITIC.....	121
8. SISTEMUL NERVOS.....	124
8.1 ASPECTE GENERALE.....	124
8.2 ORGANIZARE STRUCTURALĂ – NEURONI, NERVI ȘI INFLUX NERVOS	126
8.3 ORGANIZARE STRUCTURALĂ - SISTEMUL NERVOS CENTRAL (SNC)	131
8.4 ORGANIZARE STRUCTURALĂ – SISTEMUL NERVOS PERIFERIC (SNP)	137
8.5 FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS.....	140
9. FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA METABOLISMELOR: GLUCIDIC, LIPIDIC ȘI PROTEIC	148
9.1 METABOLISMUL GLUCIDIC	148
9.2 METABOLISMUL LIPIDIC.....	153

9.3 METABOLISMUL PROTEIC	157
10. SISTEMUL REPRODUCĂTOR\.....	164
10.1 APARATUL REPRODUCĂTOR MASCULIN	164
10.2 APARATUL REPRODUCĂTOR FEMININ.....	166
10.3 CONTRACEPȚIA HORMONALĂ.....	169
11. APARATUL LOCOMOTOR	171
11.1 SISTEMUL OSOS.....	171
11.2 SISTEMUL MUSCULAR	177
12. SEMNALIZAREA CELULARĂ ȘI RECEPTORII.....	183
13. APĂRAREA SPECIFICĂ ȘI NESPECIFICĂ.....	190
13.1 APĂRAREA NESPECIFICĂ	190
14.2 APĂRAREA SPECIFICĂ (IMUNITATEA ADAPTIVĂ/DOBÂNDITĂ).....	194
BIBLIOGRAFIE.....	199

1. SISTEMUL CARDIOVASCULAR

Sistemul cardiovascular este format din inimă, vasele de sânge și vasele limfatice. Acesta reprezintă o unitate funcțională coordonată și permanent adaptată nevoilor organismului.

Inima este pompa care asigură forța necesară circulației sângelui în organism, prin intermediul celor două “circulații”:

- pulmonară (mica circulație)
- sistemică (marea circulație)

Arterele reprezintă sistemul de distribuție a sângelui până la nivel tisular.

Microcirculația (reprezentată de vasele capilarele) asigură schimburile dintre sânge și țesuturi.

Venele servesc ca rezervoare și colectează sângele pentru a-l readuce la inimă.

1.1 Inima

Inima este un organ musculos ce pompează ritmic în artere sângele pe care îl primește prin vene. Inima este situată în torace înapoia sternului, la circa 4-5 cm față de linia mediană; are formă de con turtit cu axul orientat oblic de la dreapta spre stânga, de sus în jos și dinspre posterior spre anterior. Bate (se contractă) de 60-100 ori pe minut (cam 100.000 bătăi/zi) și pompează peste 7200 l sânge/zi. Contractiile acesteia încep în embrion la circa 3 săptămâni de la concepere și continuă de-a lungul întregii vieți a individului.

- Capacitate: 500-600 cm³
- Greutate: 270-300 g
- Dimensiuni:
 - diametrul longitudinal = 133 mm
 - diametrul transversal = 103 mm
- Limite:
 - *superior*: dreapta cartilajul costal III (la dreapta) și spațiul II intercostal (la stânga)
 - *inferior*: de la extremitatea inferioară a sternului, cartilajul costal VI și spațiul V intercostal spre vârf
 - *la dreapta* – cartilajul costal III - VI
 - *la stânga* – spațiul II - V intercostal (linia medioclaviculară)

Este alcătuită de fapt din două pompe așezate una lângă cealaltă, separate de un perete gros și rezistent numit *sept longitudinal*. Septul longitudinal care desparte cele 2 atrii se numește *sept interatrial*, iar seprul care desparte cei 2 ventriculi se numește *sept interventricular*. Fiecare jumătate este împărțită la rândul ei de un *sept transversal (atrioventricular)* într-un atriu spre baza inimii și un ventricul spre vârful inimii.

Fiecare din cele două cavități ale inimii este bicamerală:

- camera superioară, asemănătoare cu o pungă groasă și elastică numit **atriu (A stâng – AS și A drept – AD)** care are funcția unei „camere de așteptare” pentru sânge
- camera inferioară are pereți mai groși și mai multe fibre musculare numit **ventricul (V stâng – VS și V drept – VD)** și produce presiunea necesară pentru ca sângele să fie expulzat în artere.

Partea dreaptă a inimii pompează sânge cu un conținut scăzut de oxigen spre plămâni, prin intermediul arterei pulmonare. În plămâni sângele colectează o rezervă nouă de oxigen, apoi se întoarce în partea

Prin cele două vene cave, sângele sărac în oxigen ajunge la nivelul AD și de aici, la nivelul VD, traversând valva tricuspidă. Sângele încărcat cu gaz carbonic ajunge la nivelul plămânilor prin intermediul arterei pulmonare. De la plămâni, sângele oxigenat ajunge în AS prin cele 4 vene pulmonare (2 pentru fiecare plămân). Din AS, traversând valva mitrală, sângele oxigenat ajunge în VS; de aici este ejectat în aortă, prin intermediul valvei aortice, și trimis mai departe, către țesuturi și organe.

Între fiecare atriu și fiecare ventricul se află o **valvă**. Valvele fac ca sângele să circule în direcția corectă. Sistemul valvular cardiac cuprinde:

1. Valvele atrio-ventriculare – localizate între atrii și ventriculi :
 - Valva mitrală– între AS și VS
 - Valva tricuspidă – între AD și VD
2. Valvele arteriale– localizate între ventriculi și marile artere:
 - Valva aortică (semilunară stângă)– între VS și aortă
 - Valva pulmonară (semilunară dreaptă)– între VD și artera pulmonară

Fiecare valva are 3 cuspidă, cu excepția valvei mitrale, cu numai 2 cuspidă. Acestea sunt ancorate de peretii ventriculilor prin cordaje tendinoase cu rol de fixare și împiedicare a deschiderii lor spre interior în timpul contractiei ventriculare.

Cordajele tendinoase sunt ancorate de muschii papilari (susțin împreună valva și nu permit astfel prolapsul valvei - împiedică regurgitarea sângelui între cuspid).

Controlul deschiderii și închiderii valvelor este dat de diferențele de presiune generate de inimă.

Vascularizația inimii

Inimă este de asemenea alimentată de cele 2 artere coronare, ramuri ale rădăcinii aortei:

➤ *A. coronară dreaptă* alimentează VD

- se desprinde din bulbul aortei (orificiu situat imediat deasupra valvei semilunare drepte) → descinde între AD și emergența trunchiului arterei pulmonare → ajunge la șanțul coronar anterior → spre dreapta → înconjoară marginea dreaptă a inimii → trece în șanțul coronar posterior → ajunge în șanțul interventricular posterior → vârful inimii. Această ultimă porțiune se mai numește și artera interventriculară posterioară (engl: PDA).

➤ *A. coronară stângă*:

- irigă 75% inimă

- se desprinde din bulbul aortei (orificiu situat imediat deasupra valvei semilunare stângi) se îndreaptă oblic în jos și spre stânga → ajunge la șanțul coronar anterior → se bifurcă =>

- artera interventriculară anterioară (engl: LAD)
- artera circumflexă (atrio-ventriculară) (engl: LCX)

În cadrul sistemului venos cardiac se descriu:

➤ *Vena coronară mare*:

- colectează marea majoritatea sângelui venos al inimii

- are originea la nivelul vârfului inimii, înconjoară marginea stângă a inimii → ajunge în șanțul coronar posterior → se continuă cu o porțiune terminală dilatată, numită sinusul coronar → se continuă în AD

➤ *Vena coronară mică*:

- pornește de la marginea dreaptă a inimii și se varsă în sinusul coronar

➤ *Vena interventriculară posterioară*

- pornește de la vârful inimii și se termină în sinusul coronar

➤ *Vena atrio-ventriculară anterioară dreaptă*

- se varsă în vena coronară mare

➤ + alte vene cardiace accesorii, care se varsă direct în atriul drept.

Structura inimii

- *Endocardul* reprezintă stratul intern ce acoperă toate structurile interne ale inimii: *țesut endotelial* (țesut de pavaj epitelial non-stratificat), situat pe o membrana bazala + *strat subendotelial* (format din fibre colagene, fibre de reticulină, fibre elastice, puține celule conjunctive și numeroase terminații nervoase senzitive.)
- *Miocardul* este cel mai bine reprezentat strata; este alcătuit din fibre musculare striate cardiace. În afara celulelor miocardice, mai există celule specializate în generarea și conducerea impulsurilor de contracție care constituie *țesutul excitoconductor nodal*.
- *Pericardul* reprezintă sacul fibros ce ține inima în poziție și o protejează. Este format din:
 - pericardul fibros + pericardul seros (alcătuit la rândul lui din 2 foite: parietală și viscerală = EPICARD) care delimitează cavitatea pericardică
 - între foite: 15-40 ml lichid cu rol lubrifiant

Miocardul

Miocardul posedă două tipuri de celule:

- celulele specializate (cardiomiocite atipice), capabile de a genera și de a transmite un impuls excitator; acestea formează *țesutul excitoconductor/ țesutul nodal*
- celulele musculare (fibre cardiace, cardiomiocite tipice/ de lucru) care răspund stimulării prin contracție; acestea formează *miocardul de lucru*.

1.1.1 Miocardul de lucru

Miocardul de lucru este format din celule (fibre) musculare striate cardiace, alungite, în formă de cilindrii bifurcați numite cardiomiocite. Fiecare fibră musculară prezintă la exterior o membrană, sarcolema și conține cilindrii mici denumiți miofibrile (câteva sute până la câteva mii). În interiorul fibrei, miofibrilele sunt suspendate într-o matrice și anume în sarcoplasma care conține cantități mari de potasiu, magneziu, fosfați și proteine-enzime. Printre miofibrile se află organite celulare, rețiculul sarcoplasmatic și mitocondrii, cu funcții extrem de importante în metabolismul celular. Miofibrilele conțin la rândul lor o succesiune regulată de alți cilindrii identici, de dimensiuni mici, denumiți sarcomere.

Sarcomerul reprezintă unitatea morfologică și funcțională a fibrei miocardice. Este delimitat de două linii Z și conține două tipuri de proteine, proteinele contractile și proteinele reglatoare. Proteinele contractile sunt reprezentate de filamente fine de actină și filamente groase de miozină, cu rol în contrația musculară. Contrația musculară are loc printr-un mecanism de glisare a filamentelor, mecanism dependent de calciu.

Inițierea contracției mușchiului cardiac începe cu potențialul de acțiune al fibrei musculare cardiace. Curenții electrici se răspândesc în vecinătatea fiecărei miofibrile în uniform.

Mecanismul contracției:

1. Generare impuls electric/potențial de acțiune (PA)
2. Propagarea PA rapid de la o celulă la alta prin intermediul conexionilor (familie de proteine transmembranare/ joncțiuni de tip gap care conectează citoplasma a 2 cardiomiocite adiacente)
3. PA este condus de-a lungul sarcolemei → tubii T
4. În faza de platou a PA ⇒ influx lent de Ca^{2+} (prin canalele L sarcolemale)
5. Influxul de Ca^{2+} acționează ca trigger ⇒ ↑ Ca^{2+} eliberat din RS ⇒ “ Ca^{2+} induce eliberarea de Ca^{2+} ”
6. ⇒ ↑ Ca^{2+} intracelular ⇒ Ca^{2+} înlătură inhibiția dată de TN-I ⇒ deplasarea tropomiozinei de pe situsurile de legare ale actinei ⇒ permite interacțiunea actină-miozină ⇒ formarea punților acto-miozinice
7. ⇒ “flectarea” capului miozinei spre centrul sarcomerului ⇒ apropierea linilor Z ⇒ scurtarea sarcomerului
8. La sfârșitul fazei de platou ⇒ oprirea bruscă a influxului Ca^{2+} și pomparea rapidă a Ca^{2+} în RS sau în tubii T ⇒ ↓ rapidă a $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular ⇒ oprirea contracției până în momentul generării unui nou PA.

1.1.2 Țesutul nodal

Țesutul nodal este specializat în generarea, conducerea și transmiterea stimulului contractil către miocardul de lucru. Țesutul nodal este format din celule organizate în mod particular, în puncte privilegiate de țesut muscular cardiac, de unde pornește unda potențialului de acțiune (PA) a bătailor automate și ritmice ale mușchiului cardiac.

Tesutul nodal este format din:

- nodul sinoatrial Keith-Flack (NSA) – în peretele AA
- ritm de descărcare 60-100/min = pacemaker fiziologic
- nodul atrio-ventricular Aschoff-Tawara (NAV) – în profunzimea părții inferioare a septului interatrial
- ritm de descărcare 40-50/min = determina blocul fiziologic
- pacemaker inactiv
- fasciculul His (atrio-ventricular) – trece prin septul interventricular
- pacemaker inactiv
- fibrele Purkinje
- pacemaker inactiv
- căi internodale

Celulele pacemaker, ca și celulele musculare atriale sau ventriculare, prezintă: nucleu unic, mitocondrii, reticul endoplasmatic și unități sarcomerice. Se deosebesc de celulele miocardice de lucru prin prezența unei sarcoplasme mai abundente și mai puține miofibrile care sunt dispuse neregulat. De asemenea, în noduli se găsesc numeroase fibre simpatice și parasimpatice.

Țesutul nodal este cel care imprimă ritmul normal, dominant fiziologic al inimii, la o frecvență de 60-100b/min. Această frecvență este caracteristică ritmului sinusal.

1.1.3 Funcția cardiomiocitelor

Fibrele cardiace prezintă caracteristicile tuturor fibrelor musculare, și anume, potențialul de repaus și potențialul de acțiune.

Potențialul de repaus (PR) este dat de diferența repartiției ionice de o parte și de alta a membranei celulare (Na^+ , K^+ , Cl^-). În repaus, celula este polarizată, prezentând un echilibru între sarcinile electrice pozitive de la nivelul suprafeței externe și sarcinile electrice negative din interiorul celulei. Stimularea unei fibre cardiace printr-un excitant mecanic sau electric determină modificări ale potențialului de suprafață celular → apariția unui potențial de acțiune.

Potențialul de acțiune (PA) este determinat de inversarea polarității celulare.

Există două tipuri de fibre cardiace (în funcție de tipul de răspuns) cu caractere diferite în ceea ce privește potențialul de repaus (PR) și potențialul de acțiune (PA):

- Fibre cu răspuns rapid:
 - fibre contractile (atriale și ventriculare)
 - rețeaua Purkinje
- Fibre cu răspuns lent:
 - celule pacemaker (NSA și NAV)

Fibre cu răspuns rapid:

PR = - 80 → -90 mV

PA:

- **faza 0** (depolarizare rapidă): Stimulare ⇒ ↑↑ influx de Na^+ (prin deschiderea canalelor Na^+ voltaj-dependente) ⇒ ↑ potențialul de membrană la +20 /+30 mV
- **faza 1** (repolarizare rapida initiala): inactivarea influxului de Na^+ + activarea efluxului tranzitoriu de K^+ ⇒ membrana se repolarizează rapid și tranzitoriu ≈ 0 mV (pt. activare canalelor de Ca^{2+} tip-L)
- **faza 2** (platou): influx Ca^{2+} lent (canale-L) + eflux de K^+ lent ⇒ influx de Ca^{2+} ⇒ initierea contracției
- **faza 3** (repolarizare rapida finală): eflux de K^+ ⇒ ↓ potențialul de membrană de la 0 mV → - 90 mV
- **faza 4** (repaus): refacerea echilibrului ionic: pompa Na^+/K^+ , pompa de Ca^{2+} , antiporter-ul $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

Fibre cu răspuns lent:

Celulele au doar un potențial diastolic maxim (**PDM**, -60 mV) → la Pprag (-40 mV) ⇒ se declanșează depolarizarea (faza 0)

PA:

- **faza 4** (depolarizarea lenta diastolică - DLD): influx lent de Na^+ (non-gated) + influx lent de Ca^{2+} (canale de Ca^{2+} tip-T)
- **faza 0** (depolarizarea): începe după atingerea Pprag ($\cong - 40$ mV) ⇒ ↑conductanța Ca^{2+} (canale Ca^{2+} tip-L) ⇒ influx de Ca^{2+} ⇒ ↑ potențialul de membrană $\cong 0$ mV
- **faza 3** (repolarizare): ↑ conductanța pentru K^+ ⇒ eflux de K^+ care duce la repolarizarea membranei (la valori negative) ⇒ hipoexcitabilitate

1.1.4 Proprietățile mușchiului cardiac

- Ritmicitatea (**funcția cronotropă**) reprezintă proprietatea cordului de a se contracta succesiv ca urmare a impulsurilor generate de NSA.
- Conductibilitatea (**funcția dromotropă**) reprezintă proprietatea miocardului, în special a țesutului nodal de a conduce unde de contracție de la nivelul NSA în întreg cordul.
- Excitabilitatea (**funcția batmotropă**) reprezintă proprietatea miocardului de a răspunde printr-o contracție la stimuli adecvați.
 - perioada refractară absolută = perioada în care miocardul nu mai poate răspunde la un al doilea stimul
 - în perioada refractara absoluta are loc contracția
- Contractilitatea (**funcția inotropă**) reprezintă proprietatea miocardului de a se contracta atunci când este stimulat adecvat.
- Tonicitatea (**funcția tonotropa**) = capacitatea celulelor cardiace de a menține un tonus contractil bazal, dependent de procesele metabolice.

Contractiile miocardului se numesc sistole iar relaxările diastole.

În timpul sistolei ventriculele se contractă puternic, forțând sângele să curgă în artere prin valvele pulmonară și aortică.

1.1.5 Revoluția cardiacă

Revoluția cardiacă presupune:

1. Diastola atrială: aspirarea sângelui în atrii; durează 0.7s
2. Diastola ventriculară:
 - debutează cu faza de *relaxare izovolumetrică* și scăderea bruscă a presiunii ventriculare care antrenează închiderea valvelor sigmoide (presiunea în vase este superioară presiunii diastolice din ventriculi);
 - continuă cu faza de umplere: deschiderea valvelor atrio-ventriculare (presiunea din ventriculi este inferioară celei din atrii).
 - durează 0.5s
3. Sistola atrială: se termină umplerea ventriculară prin expulzarea sângelui conținut încă de atrii, în ventriculi. La sfârșitul umplerii ventriculare, presiunea este mai crescută în ventriculi decât în atrii: are loc închiderea valvelor atrio-ventriculare. Durează 0.1s
4. Sistola ventriculară:

- inițial, *contractia izovolumetrică*, cu alte cuvinte tensionarea mușchilor ventricolari, când orificiile ventriculare sunt încă închise. Presiunea crește progresiv în cavitatea ventriculară, iar din momentul în care presiunea ventriculară devine superioară presiunii arteriale, valvele sigmoide se deschid imediat;
- în final, *faza de ejecție* a sângelui ventricular în arterele mari.
- durează 0.3s

Volumul telediastolic (VTD) este volumul de sânge conținut de ventricul la finalul diastolei; este de aproximativ 120 ml în repaus.

Volumul de ejecție (VE) este volumul de sânge ejectat de un ventricul la fiecare sistolă; în repaus are o valoare de aproximativ 80ml.

Fracția de ejecție (FE) = volumul de ejecție/volumul telediastolic (VE/VTD) = aproximativ 0,67.

Volumul residual/ volumul end diastolic ventricular (VEDV) este volumul care persistă în ventricul la sfârșitul sistolei și reprezintă aproximativ 40ml.

Debitul cardiac (DC) reprezintă cantitatea de sânge expulzată de ventriculul stâng în aortă la fiecare contracție a inimii sau în cursul unui minut. Acesta este definit ca produsul dintre volumul de ejecție (VE) și frecvența cardiacă (FC). Debitul cardiac, în repaus: $0,08 \text{ l} \times 70/\text{min} = 5,6 \text{ l/min}$. Această valoare poate fi crescută de 5 ori, în cadrul unui efort muscular intens.

1.1.6 Fenomene reglatoare

Reglarea intrinsecă a activității cardiace

Mecanismul Frank-Starling: “În condiții fiziologice inima pompează un volum de sânge egal cu volumul pe care îl primește (n.a cu alte cuvinte întoarcerea venoasă).”

Cu cât pre-sarcina/post-sarcina sunt mai mari \Rightarrow mușchiul cardiac este mai întins \Rightarrow \uparrow volumul end diastolic ventricular (VEDV) \Rightarrow cu atât este mai mare forța dezvoltată de inimă (\uparrow Forța de contracție) \Rightarrow \uparrow VE \Rightarrow \uparrow DC.

Prin acest mecanism este prevenită acumulărea sângelui în inimă și în vene.

Reglarea extrinsecă a activității cardiace

a. Controlul funcției cardiace prin SNV

Inima nu se supune influenței sistemului nervos central (SNC) care conține encefalul și măduva spinării. Aceasta se află sub influența sistemului nervos autonom (SNA) sau neurovegetativ (SNV), implicat de asemenea în controlul mușchilor netezi și al glandelor endocrine. SNV deține 2 sisteme distincte din punct de vedere anatomic, și antagoniste: sistemul parasimpatic și sistemul simpatic (explicat în cap. Sistemul nervos).

Sistemul parasimpatic conține celule ganglionare situate în proximitatea organelor țintă și eliberează acetilcolina ca neurotransmițător. Neurotransmițătorul este substanța chimică eliberată de un neuron la nivelul sinapsei, care modifică într-o manieră specifică, activitatea unei alte celule (ex: acetilcolina, adrenalina, noradrenalina). Sistemul parasimpatic este **cardiomoderator**:

- scade frecvența sinusală (determină bradicardie sinusală)
- crește timpul de conducere atrio-ventricular
- scade forța de contracție a miocardului

Centrii cardio-reglatori parasimpatici sunt perechi și simetrice, localizați în bulbul rahidian. Nervul lor motor este nervul vag (a X-a pereche de nervi cranieni). Nervul vag imprimă în permanență o oarecare încetinire a ritmului cardiac spontan – tonusul vagal moderat. Mediatorul chimic este acetilcolina care acționează asupra țesutului nodal și asupra miocardului de lucru prin receptorii colinergici. Receptorii colinergici sunt receptorii muscarinici (stimulați de acetilcolina și inhibați de atropină).

Sistemul simpatic conține în principal celule ganglionare situate la distanță de organele țintă și care eliberează noradrenalina. Este **cardioaccelerator**:

- crește frecvența sinusală (determină tahicardie sinusală)
- scade timpul de conducere atrio-ventricular
- crește forța de contracție a miocardului.

Centrii cardioacceleratori simpatici, sunt situați în coarcele anterioare ale măduvei spinării, la nivelul coloanei cervicale inferioare și dorsale superioare. Nervii lor motori sunt nervi simpatici care părăsesc măduva la nivelul fiecărei vertebre și formează plexul simpatic până să se distribuie la nivelul inimii și să se ramifice în întreg țesutul. Nervii simpatici impun în permanență o anumită accelerare a ritmului cardiac. Mediatorul chimic este noradrenalina, eliberată la nivelul extremităților

nervilor simpatici cardiaci, care acționează atât asupra țesutului nodal, cât și asupra miocardului de lucru, prin intermediul receptorilor adrenergici. Receptorii adrenergici sunt: $\beta 1$ miocardici (au efect asupra creșterii forței de contracție ventriculară și a frecvenței ventriculare), $\beta 2$ ai vaselor coronariene, cerebrale, hepatice și ai musculaturii striate scheletale (efect vasodilatator) și $\alpha 1$ vasculari (efect vasoconstrictor).

b. Centrii bulbo-pontini

Sunt localizați în formațiunea reticulată din porțiunea superioară a bulbului și în treimea inferioară a punții. Aceștia nu sunt centri propriu ziși, ci zone. Se descie astfel o zonă presoare și o zonă depresoare, formate din rețele complexe de neuroni care interacționează:

a) Zona presoare

- localizată în porțiunea dorso-laterală;
- este zona cardioacceleratoare și vasomotorie
- controlează activitatea neuronilor simpatici medulari; medulosuprarenala

Stimularea zonei presoare determină:

- \uparrow frecvenței cardiace (FC) și \uparrow forței de contracție cardiace, cu \uparrow debitului cardiac (DC)
- \uparrow tonusului vascular (VC) \Rightarrow \uparrow rezistenței vasculare periferice (RPT)

b) Zona depresoare

- localizată în porțiunea ventro-mediană;
- este zona cardioinhibitoare

Stimularea zonei depresoare determină inhibarea zonei presoare și stimulare vagală \Rightarrow

- \downarrow frecvenței cardiace (FC) și \downarrow forței de contracție cardiace, cu \downarrow debitului cardiac (DC)
- \downarrow tonusului vascular (\downarrow VC) \Rightarrow \downarrow rezistenței vasculare periferice (RPT)

c. Receptorii care reglează activitatea cardiacă

Baroreceptorii din sinusul carotidian și crosa aortei. Sunht mecanoreceptori care sunt excitați de întinderea provocată de variațiile presionale din vase sau cord, nu direct de variația de presiune.

1. stimulare

2. calea aferentă este reprezentată de nervul IX (glosofaringian) și X (vag)

3. centrii cardio-vasculari sunt localizați în zona bulbo-pontină;

4. calea eferentă: stimularea vagală spre inimă și scăderea tonusului simpatic pe vase

Stimularea lor determină reflex depresor care duce la ↓ FC și vasodilatație => ↓ tensiunii arteriale.

Chemoreceptorii sunt excitați de modificarea unor compuși sanguini (pO₂, pCO₂, H⁺, etc). Sunt distribuiți în 2 corpi carotidieni și 3 corpi aortici.

Stimularea lor este dată de modificarea diferitelor substanțe din sângele circulant: în mod special de PO₂, PCO₂ și ionii H⁺ (↓PO₂, ↑PCO₂ și ↑H⁺).

Rezultat: declanșarea unui reflex presor: → ↑ FC și vasoconstricție → ↑ tensiunii arteriale.

1.2 Sistemul circulator

Aparatul circulator este comparat cu un circuit hidraulic: *o pompă (inima)* și un *robinet* (reprezentat de deschiderea mai mult sau mai puțin importantă a anumitor vase, și anume, *capilarele*). Pompa cardiacă este bransată de un sistem închis de conducte complexe. Rolul conductelor este de a aduce sângele în contact cu toate țesuturile organismului. Acest lucru este posibil datorită existenței unei suprafețe mari de schimb, constituită dintr-un număr imens de vase extrem de fine (asemănătoare firelor de păr): capilarele. Pompa și rețeaua de conducte sevesc deci într-un singur scop: de a permite trecerea sângelui prin intermediul capilarelor, acestea fiind sediul tuturor schimburilor de la nivelul organismului.

Arborele vascular este format din artere (asigură transportul sângelui de la inimă la țesuturi și organe), **vene** (asigură transportul sângelui din organism la inimă) și capilare (vase cu calibrul mic care asigură schimburile gazoase, nutritive dintre sânge și țesuturi).

Structura arterelor și venelor

Deși arterele și venele diferă structural și funcțional, ele au câteva **caracteristici comune:**

- **Lumen**
- **Tunica internă/intima:** epiteliu simplu scuamos (*endoteliu*) așezat pe o membrana bazală + ț. conjunctiv (fibre elastice și de colagen)
- **Tunica externă/adventicea:** fibre *conjunctivo*-elastice unde ajung terminațiile nervoase ale fibrelor SNV
- **Tunica medie/media:** este cea mai groasă; formată din fibre musculare netede circulare și longitudinale + fibre elastice circulare
- **Vasa vasorum** = ”vasele vasului”

Deosebiri:

- arterele și arteriolele au pereți mai groși decât venele și venulele, au lumen mai mic și apar rotunde; venele au lumen mai mare și apar turtite
- Tunica inimă prezintă o membrană elastică internă doar în arterele mai mari
- Tunica medie a arterelor este formată predominant din celule musculare netede și *fibrelor elastice* (proporțiile acestora variază în funcție de distanța de la inimă), membrana elastică externă este *prezentă* în arterele mai mari; Tunica medie a venelor *nu prezintă* membrană elastică externă și este formată predominant din celulele musculare netede și *fibrelor de colagen*.

Arterele sunt vase de sânge care duc sângele de la inimă în corp.

- cele mai apropiate de inimă au un procent crescut de fibre elastice în toate tunicile → artere elastice (diametru > 10 mm)
- pe măsură ce se îndepărtează de inimă: scade procentul de fibre elastice și crește procentul de țesut muscular neted → artere musculare (diametru 0.1 - 10 mm)

Arteriiolele

- au un diametru de aproximativ 30 μm
- au aceeași structură cu cea a peretelui arterelelor

Venele sunt vase de sânge care aduc sângele la inimă de la țesuturi/organe.

- venele mari (portă, cavă inf. cavă sup.) au un diametru între 0,6-1,2 cm

- sunt vase cu presiune joasă (10 mmHg la originile sistemului venos și 0 mmHg la vărsarea venelor cave în AD)
- prezintă valve pe traiectul lor care împiedică reîntoarcerea venoasă și promovează curgerea unidirecțională a sângelui.

Venulele au un diametru între 8 - 100 μm

- pereții venulelor sunt formați din endoteliu, un strat mijlociu subțire cu câteva celule musculare și fibre elastice, plus un strat exterior de fibre de țesut conjunctiv care constituie o tunică externă foarte subțire

Structura capilarelor

Capilarele prezintă la exterior un strat de țesut conjunctiv, cu numeroase fibre colagene și de reticulină, iar la interior prezintă un endoteliu unstratificat așezat pe o membrană bazală cu ocazionale fibre musculare nedete.

- sunt vase mici, diametru: 5 - 10 μm
- fluxul de sânge prin capilare este adesea descris ca microcirculație
- sunt considerate vase de schimb pentru substanțe nutritive, produși de catabolism, gaze respiratorii și apă

Clasificare:

- continue:

- cele mai frecvente, caracterizate printr-o căptușeală endotelială completă cu joncțiuni strânse între celulele endoteliale
- permit pasajul glucozei, apei, gazelor, hormonilor, diverselor leucocite și micilor molecule hidrofobe

- fenestrate:

- au pori (sau fenestrații) + joncțiuni strânse în mucoasa endotelială
- permeabil la molecule mai mari
- intestinul subțire, rinichi, hipotalamus, pituitară și glanda tiroidă

- sinusoide:

- au goluri intercelulare extinse + membrana bazală incompletă + crăpături și fenestrații intercelulare
- ficat, splină, măduva osoasă, gangl. limfatici

1.2.1 Sistemul arterial

Sistemul aortic pornește din VS cu artera aortă ascendentă. Din acesta se formează cele 2 artere coronare (dreaptă și stângă) și corsa aortică (arcul aortic). Din aortă se desprind: trunchiul pulmonar (artera subclaviculară dreaptă și arteria carotidă comună dreaptă), artera carotidă comună stângă, precum și artera subclaviculară stângă. Artera carotidă dreaptă și stângă irigă creierul, ochiul, gâtul, regiunea frontal și occipital a capului. Arterele subclaviculare se ramifică în artere axilare și brahiale care irigă pereții axilei, peretele lateral al toracelui și tot brațul.

Artera aortă se continuă apoi în jos și dă naștere la aorta descendentă toracică (care formează apoi arterele esofagiene, bronșice și intercostale) și aorta descendentă abdominală (care formează trunchiul celiac, artera mezenterică superioară, arterele renale - 2, arterele genitale - 2, și artera mezenterică inferioară). La final, aorta descendentă abdominală se divide în arterele iliace externe și interne, dreaptă și stângă care irigă membrele inferioare.

Arterele mari asigură suportul față de forța exercitată de sângele ejectat sub presiune din inimă și sunt deci considerate „rezervoare de înaltă presiune“.

Arterele mici și arteriolele cu musculatură netedă cresc distribuția sângelui către organe, prin reglarea diametrului, ca răspuns la stimularea simpatică și la mecanismele locale de control și sunt deci considerate „vase de rezistență“.

Arterele conțin $\approx 20\%$ din volumul sanguin total.

1.2.2 Sistemul venos

Sistemul venos începe cu venele jugulare care colectează sângele neoxigenat de la nivelul capului și a gâtului. Venele axilare preiau sângele neoxigenat de la nivelul axilei, membrilor superioare și de la nivelul părții laterale a toracelui. Venele jugulare și axilare se varsă în venele subclaviculare și apoi în vena cavă superioară. Vena cavă inferioară colectează sângele neoxigenat din partea inferioară a corpului, mai precis din: venele renale, venele iliace comune, vena splenică și venele hepatice. Venele pulmonare, câte două pentru fiecare plămân, sunt singurele vene care transportă la inimă (în AS) sânge oxigenat.

Venele conțin cea mai mare parte din volumul sanguin ($\approx 75\%$) la o presiune scăzută și sunt considerate vase de capacitanță.

1.2.3 Sistemul limfatic

Sistemul limfatic este format din totalitatea vaselor prin care limfa circulă de la țesuturi/organe la inimă. În alcătuirea sistemului limfatic intră: i) vase limfatice colectoare, ii) capilare limfatice (formațiuni limfoide simple), iii) trunchiuri limfatice, iv) ducte limfatice și v) ganglioni (noduli) limfatici.

Sistemul limfatic se deosebește de sistemul circulator sanguin prin două caracteristici:

- este adaptat la funcția de drenare a țesuturilor => capilarele sale formează rețele terminale
- spre deosebire de capilarele sangvine care ocupă o poziție intermediară între sistemul arterial și cel venos, pereții vaselor limfatice sunt mai subțiri decât cei ai vaselor sanguine

Roluri:

- drenează apa și cataboliții care nu au fost preluați decirculația venoasă (10%)
- colectează proteinele remanente la nivel tisular, pe care le readuce în circulația sistemică
- potențează statusul imun (nodulii)
- asigură absorbția lipidelor (chilomicroni) la nivelul vilozităților intestinale
- readuce excesul de lichid din spațiul interstițial în circulație

Sistemul limfatic începe cu capilarele limfatice, care au aceeași structură ca și capilarele sangvine. Prin confluența capilarelor limfatice iau naștere vasele limfatice (prevăzute la interior cu valve semilunare ce înlesnesc circulația limfei). Pereții vaselor limfatice au o structură asemănătoare venelor. Limfa colectată din diferitele țesuturi și organe circulă spre trunchiurile limfatice mari, ajungând, în final, în două colectoare limfatice mari:

- canalul toracic: cel mai mare colector limfatic 25-30 cm
- vena limfatică dreaptă: 1-2 cm

Limfa: un lichid incolor sau slab opalescent. Aceasta are un pH între 7,5-7,9 și conține apă, săruri, proteine, hormoni, lipide și leucocite (limfocite și granulocite). Rolul acesteia este de a elimina rezidurile celulare și de a transporta la nivelul întregului organism lipide și alți nutrienți importanți desfășurării normale a funcțiilor celulare.

1.2.4 Tensiunea arterială

Sângele este transportat de la inimă la țesuturile organismului prin artere, presiunea sângelui reprezentând forța cu care împinge sângele în pereții arterelor. La fiecare bătaie a inimii (60-70 bătăi/minut în repaus), se pompează sânge în artere.

Tensiunea arterială/presiunea arterială (TA/PA) reprezintă presiunea exercitată de sânge împotriva pereților vasculari, generată de pompa cardiacă.

Curgerea sângelui în sistemul arterial, cu alte cuvinte presiunea arterială medie (PAM) este condiționată de doi factori:

- Condițiile de funcționare ale pompei – *debitul cardiac (DC)*
- Rezistența la înaintarea sângelui în vase – *rezistența vasculară periferică (RVP) sau totală (RPT)*.

RVP (RPT) reprezintă rezistența periferică care opune debitului totalitatea patului vascular: R periferică = R arterială + R arteriolară + R capilară + R venoasă. Rezistența arteriolară este predominantă (60% din RPT), rezistența arterială reprezintă 10% din RPT, rezistența capilară și rezistența venoasă, fiecare reprezintă 15% din RPT.

Formula pentru calculul presiunii arteriale medii este astfel:

$$PAM = DC \times RVP$$

Dacă luăm în considerare că volumul de sânge este constant, PAM este direct influențată de factorii care modifică:

- DC – respectiv: forța de contracție a musculaturii cardiace și frecvența cardiacă
- RVP - diametrul arteriolelor.

TA este maximă în momentul contracției inimii și pompării sângelui: *presiune arterială sistolică (PAS/TAS)*.

Când inima se relaxează, între bătăi, presiunea arterială scade: *presiunea arterială diastolică (PAD/TAD)*.

Tensiunea arterială depinde de mai mulți factori:

- Volumul sanguin (TA scade în cazul unei hemoragii)
- Calibrul arteriolelor (TA scade în cazul vasodilatației)
- Elasticitatea trunchiurilor arteriale (TA crește în cazul pierderii acestei elasticități, la persoanele în vârstă, de exemplu)
- Debitul cardiac (TA crește în cazul unei cardioaccelerări).

Organizația Mondială s Sănătății (OMS) a propus din anul 2003, pentru toate categoriile de vârstă, următoarele valori normale (în mmHg):

- TA optimă: TAS < 120 și TAD < 80
- TA normală: TAS < 130 și TAD < 85
- Limite suerioare ale normalului: TAS 130 -139 și TAD 85-89

Măsurarea corectă a tensiunii arteriale prin metoda clasică - aparate cu mercur sau aparate electronice - trebuie să respecte cateva reguli:

- Determinarea TA să se facă după 5 minute de repaus, șezând
- Brațul să fie la nivelul inimii
- Să nu se fumeze cu minim 15 minute înaintea măsurătorii;
- Să nu se consume cafea în ora precedentă examinării
- Să nu se administreze stimulente adrenergice (ex. Epinefina din descongestionantele nazale).

1.3 Fiziopatologie – Hipertensiunea arterială

Termenul de hipertensiune arterială (HTA) semnifică o creștere a tensiunii arteriale: TAS \geq 140 sau TAD \geq 90.

Tabelul 1. Clasificarea HTA după Societatea Europeană pentru HTA (2003):

Stadiu HTA	TAS	TAD
I	140-159	90-99
II (HTA moderată)	160-179	100-109
III (HTA severă)	>180	>110
HTA sistolică izolată	>140	<90

Mecanismele HTA

Presiunea arterială este produsul dintre debitul cardiac (DC) și rezistența periferică totală (RPT), denumită de asemenea și rezistența vasculară periferică (RVP): $PA = DC \times RPT$. Deci, HTA survine fie ca urmare a creșterii debitului cardiac, fie a rezistenței, fie a ambelor. În primul caz putem vorbi despre **HTA hiperdinamica** unde TAS crește mai mult decât TAD. În la doilea caz avem **HTA de rezistență** unde TAS și TAD cresc proportional, sau (cel mai frecvent) TAD crește mai mult ca TAS.

HTA hiperdinamică

Creșterea debitului cardiac este datorată fie unei creșteri a frecvenței cardiace (FC) fie unei creșteri a volumului de ejeție (VE).

- *Creșterea frecvenței cardiace* (tahicardia) secundară stimulării simpatică este asociată cu efortul fizic, stresul, stările febrile.
- *Creșterea volumului de ejeție* depinde de volemie. Creșterea volemiei care reprezintă masa sanguină alcătuită din plasmă și elemente sanguine provoacă o creștere a returului venos spre inimă, și deci a VE. Volemia este dependentă de apa totală, dar și de principalul ion osmotic, sodiul. *Reglarea volemiei este realizată de: sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și vasopresina/ hormonul antidiuretic (ADH)*

Activarea SRAA se realizează cu ajutorul reninei. Renina este o enzimă proteolitică sintetizată la nivelul pereților glomerulilor renali, ca răspuns la diminuarea perfuziei renale, scăderea excreției renale de sodiu și stimularea simpatică. Efectorul sistemului este angiotensina II (AII) care crește TA prin mai multe efecte, acționând la nivelul receptorilor AT1 situați la nivelul vaselor sanguine, inimii, rinichilor și glandelor corticosuprarenale. AII este direct responsabilă pentru creșterea RPT și stimularea secreției de aldosteron (ALDO) de către glandele corticosuprarenale. Aldosteronul este un hormon mineralocorticoid care favorizează reabsorbția primară de sodiu și secundară de apă, ceea ce va avea ca efect creșterea volemiei și deci returul venos spre inimă cu creșterea DC și remodelarea cardiovasculară.

Vasopresina sau hormonul antidiuretic (ADH) este produs de hipotalamus și depozitat în hipofiza posterioară, eliberarea sa, fiind stimulată de hipovolemie sau hiperosmolaritate, cu creșterea volemiei prin reabsorbție primară de apă.

HTA de rezistență

Creșterea rezistenței vasculare este determinată de vasoconstricția exagerată a arteriolelor periferice sau de îngustarea vaselor periferice.

Vasoconstricția este consecința: unei creșteri a activității simpatice, unei creșteri a concentrației plasmaticice de angiotensină II, fenomenelor de autoreglare ineficiente.

Îngustarea vaselor periferice este consecința leziunilor de ateroscleroză de la nivelul sistemului arterial, care apar în mod obișnuit la persoanele în vârstă (evoluția este agravată de HTA).

Clasificare

1. HTA primară

La majoritatea persoanelor (90-95%) nu există o cauză determinantă pentru apariția hipertensiunii arteriale. Acest gen de presiune arterială crescută se numește hipertensiune arterială esențială sau primară. Oricine poate dezvolta HTA, dar unele persoane sunt mai predispuse pentru aceasta suferință. Bărbații suferă de HTA mai frecvent decât femeile. După menopauza femeile dezvoltă mai frecvent HTA decât bărbații la aceeași vârstă. Factorii ereditari pot face ca numărul bolnavilor de HTA să fie mai mare decât în alte familii. Dacă părinții și bunicii suferă de HTA este cu atât mai probabil să se dezvolte această suferință. O importantă influență o au factorii de mediu: aportul crescut de sare (obișnuit mai ales în țările industrializate, > 5 g de NaCl/zi); excesul ponderal și obezitatea; stresul psihic cronic, profesional sau legat de personalitatea subiectului; prezența afecțiunilor asociate: ateroscleroză, diabetul zaharat.

2. Hipertensiunea secundară

Între 5-10% din persoane suferă de HTA determinată de o serie de cauze cunoscute cum ar fi bolile cronice de rinichi, tumori de suprarenală, feocromocitom, hiperaldosteronismul primar, exces de pilule contraceptive sau sarcina la femei. Aceasta este numită hipertensiune arterială secundară și este în general curabilă dacă sunt corectate cauzele determinante.

Principii terapeutice

Tratamentul HTA se adresează mecanismelor fundamentale care au dus la instalarea bolii fiind utilizată o combinație de diferite clase de antihipertensive. Clasificarea medicamentelor antihipertensive în funcție de modul lor de acțiune:

1. Antihipertensive care acționează prin reducerea volemiei: diureticele.
2. Antihipertensivele care acționează prin diminuarea eficacității pompei cardiace (scăderea contractilității și a FC):
 - betablocantele: propranolol, atenolol, bisoprolol (sufixul "olol")
 - antagoniștii de calciu: verapamil, diltiazem.
3. Antihipertensivele care acționează prin scăderea rezistenței arteriale periferice, cu alte cuvinte, vasodilatatoarele. Această categorie de antihipertensive poate fi clasificată la rândul ei în:
 - vasodilatatoare directe (acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare):
 - antagoniști de calciu: nifedipină, nicardipină, amlodipină (sufixul "dipină")
 - inhibitori ai enzimei de conversie (IEC): enalapril, lizinopril, fozinopril (sufixul "pril")
 - blocanți ai receptorilor AT1 ai angiotensinei II (ARA II): losartan, valsartan (sufixul "sartan")
 - vasodilatatoare indirecte:
 - alfa-blocanți: prazosin
 - antihipertensive centrale: clonidină, alfametil-DOPA

1.4 Fiziopatologie – Ateroscleroza și boala coronariană

1.4.1 Ateroscleroza

Ateroscleroza este afecțiunea arterelor organismului, cu evoluție lentă, în cursul căreia intima arterială se îngroașă ca urmare a depunerii depozitelor lipidice și fibroase rezultând plăci de aterom ce duc la îngustarea progresivă a lumenului vaselor sanguine.

Localizările cele mai frecvente ale acestor plăci sunt:

- aorta abdominală
- arterele coronare
- carotidele interne
- arterele cerebrale

Colesterolul plasmatic circulă sub două forme:

- *lipoproteine cu densitate joasă* (LDL - low density lipoproteins) fiind cei mai puternici factori pro-aterogeni, deoarece transportă 70% din colesterol către peretele vaselor, unde se depozitează și
- *lipoproteinele cu densitate mare* (HDL - high density lipoproteins) care au un rol protector anti-aterogen, deoarece sunt capabile de mobilizarea colesterolului depus la nivelul pereților vaselor – "curăță" peretele vascular de colesterol.

Factorii de risc ai aterosclerozei

Un factor de risc cardiovascular se definește ca un factor a cărui prezență crește riscul bolii coronariene, astfel că supresia sau ameliorarea lui diminuează acest risc.

I. Factori neinfluențabili:

- Factorii genetici – există o predispoziție familială pentru boala coronariană.
- Vârsta – ateroscleroza începe din copilărie, dar abia după vârsta de 50 ani crește incidența leziunilor aterosclerotice.
- Sexul – bărbații sunt cei mai afectați, până la vârsta de 50 ani; după menopauză, incidența se egalizează

II. Factori influențabili

- Hiperlipidemiile: reprezintă creșterea LDL colesterolului >200mg%. Scăderea HDL < 35mg% este de asemenea un factor de risc independent. În aceste situații trebuie urmat un regim alimentar adecvat, asociat cu un tratament medicamentos hipolipemiant (statine și fibrați).
- HTA – stresul mecanic produs de microleziunile endoteliului și supraîncărcarea barometrică crește necesarul de oxigen la nivelul miocardului. Menținerea normală a valorilor tensiunii arteriale se realizează cu ajutorul tratamentului medicamentos.
- Tabagismul – fumatul are un efect toxic prin:
 - creșterea permeabilității endoteliale și a vâscozității plachetelor
 - oxidarea LDL
 - favorizarea spasmului coronarian

- Diabetul zaharat – produce mai multe efecte nefavorabile:
 - anomalii celulare – adeziunea plachetelor, proliferarea celulelor musculare netede de la nivelul pereților vasculari
 - anomalii metabolice – hiperlipidemie secundară, etc.
 În acest caz, trebuie controlată glicemia toată viața.
- Modul de viață sedentar și stressul sunt de asemenea factori de risc. Exercițiul fizic este unul din cele mai simple și eficiente "tratamente" în prevenirea aterosclerozei.

Patogeneza aterosclerozei

Leziunile celulelor endoteliale sunt primele evenimente care au loc, reacția la aceste fenomene fiind cea care conduce în final la formarea plăcilor de aterom. Leziunilor endoteliale sunt produse de i) factorii de risc menționați mai sus, ii) factori hemodinamici (flux de curegere turbionară la nivelul bifurcațiilor arteriale care alterează mecanismele care protejează împotriva inițierii leziunilor aterosclerotice) și iii) toxine bacteriene și infecții virale.

Endoteliul lezat permite apoi *penetrarea și acumularea de LDL* la nivelul intimei, unde aceste molecule sunt oxidate, formând astfel *striațiunile lipidice* (semnele cele mai precoce ale procesului de ateroscleroză). La nivelul acestor striațiuni lipidice pot adera celule sanguine (monocite și plachete). Monocitele sanguine penetrează intima și se transformă în *macrofage active*, care determină: i) captarea LDL oxidat (în urma supraîncărcării lor cu LDL oxidate, iau un aspect caracteristic, de spumă, de unde și denumirea de macrofage spumoase), ii) secretă citokine (care stimulează proliferarea celulelor musculare netede de la nivelul pereților vasculari și migrarea lor dinspre media spre intima și atrag alte celule inflamatorii) și iii) produc radicali liberi de oxigen (care alterează în plus structura endoteliului și favorizează oxidarea LDL). Plachetele sanguine formează microtrombi (provocând astfel ocluzia arterială) și eliberează factori de creștere pentru musculatura netedă a pereților vasculari arteriali.

În urma migrării de la nivelul mediei, celulele musculare netede secretă *proteine fibroase* (colagen, proteoglican). Această acumulare de celule grase și fibre determină creșterea și *rigidizarea plăcii de aterom*, ducând la formarea *plăcilor fibroase*.

Placa de aterom se poate rupe sau fisura, determinând astfel apariția *leziunilor complicate*. Fisura/ruptura unei plăci fragile de aterom eliberează factori tisulari care declanșează procesul de coagulare, determinând *formarea unui tromb*. Consecința unei ocluzii vasculare incomplete (întreruperea temporară a fluxului sanguin) este *ischemia miocardică (angina pectorală)*, în timp ce ocluzia completă a vasului afectat (obliterarea ireversibilă a arterei afectate) determină *moartea celulară (infarctul miocardic)*.

Angina pectorală și infarctul miocardic, apărute ca urmare a aterosclerozei, sunt astfel cele două aspecte clinice ale bolii coronariene.

1.4.2 Boala coronariană

Miocardul are 2 artere coronare, provenite din rădăcina aortei: artera coronară dreaptă și artera coronară stângă. Circulația coronară este strâns legată de necesitățile de oxigen ale miocardului. În urma unei activități fizice, crește necesarul de oxigen al miocardului, deoarece contractilitatea și frecvența cardiacă sunt crescute ca urmare a stimulării simpatice. Chiar și în cazul acestei supraîncărcări, o inimă sănătoasă poate restabili un bilanț echilibrat în oxigen, datorită creșterii irigației sanguine până la o valoare de 5 ori mai mare decât valoarea de repaus: această capacitate a inimii se numește rezerva coronariană.

Diminuarea rezervei coronariene este o caracteristică majoră a bolii coronariene; aceasta va duce la un dezechilibru între aprovizionarea cu oxigen a inimii (care este scăzută) și necesarul în oxigen (care este crescut)

Definiție: Cardiopatia ischemică sau boala coronariană este o stare patologică caracterizată printr-un dezechilibru între aportul și necesarul în oxigen la nivelul miocardului: fie scade aportul, fie crește necesarul de oxigen.

Mecanisme

I. Diminuarea aportului

Cauza principală (99%) a unei boli coronariene este îngustarea progresivă a lumenului arterelor coronare datorită formării plăcilor de aterom. Diminuarea aportului sanguin într-un teritoriu miocardic produce ischemie miocardică.

Cele două manifestări clinice ale ischemiei miocardice sunt:

- angina pectorală, în cazul ocluziei arteriale parțiale
- infarctul miocardic, în cazul unei ocluzii complete.

II. Creșterea necesarului

O altă cauză a diminuării rezervei coronariene o constituie creșterea necesarului de oxigen, în repaus, ca urmare a:

- Supraîncărcării de volum (insuficiență aortică sau mitrală)
- Supraîncărcării barometrice a inimii (HTA, stenoză aortică, vasoconstricție în timpul efortului fizic, stres psihic, frig)

În aceste cazuri, pentru ca sângele, care are un volum crescut, să poată fi ejectat, sau pentru a învinge rezistența la ejecție, tensiunea pereților și deci necesarul în oxigen pentru menținerea unei valori normale a DC, trebuie să crească.

Dezechilibrul între oferta și necesarul de oxigen la nivelul miocardului determină un deficit miocardic în oxigen. Dacă durata este mai mică de 20 minute, vorbim de o criză anginoasă, sau angina pectorală. Dacă deficitul de oxigen are o durată mai mare de 20 minute, vorbim de infarct miocardic.

Angina pectorală

Angina pectorală reprezintă o ischemie miocardică tranzitorie, cu o durată mai mică de 20 minute, care se definește ca o criză dureroasă paroxistică (apare și dispare brusc) toracică. Caracterul este constrictiv, opresiv, sufocant și cedează odată cu încetarea efortului, sau după administrarea de nitrați (nitroglicerina sublingual). În medie criza anginoasă durează 3-5 minute și nu determină leziuni miocardice ireversibile, nu se instalează necroza celulară.

Diagnosticul se pune cu ajutorul ECG unde apare subdenivelarea segmentului ST; unda T poate fi pozitivă sau negativă.

Localizarea durerii este retrosternal cu iradiere tipică în umăr stâng, marginea cubitală a brațului stâng, până la nivelul degetului mic, sau cu iradiere atipică în mandibulă (poate fi confundată cu durerea de dinți), epigastru (poate fi confundată cu durerea gastrică), interscapular, brațul drept (poate fi confundată cu durerile reumatismale).

Dacă durerile sunt declanșate de praguri cunoscute de efort, vorbim de angină stabilă care dispare odata cu încetarea efortului. Dacă durerile devin mai puternice și mai frecvente vorbim de angină instabilă, aceasta fiind deseori semnalul care anunță apariția infarctului miocardic. Poate apărea și în repaus, în timpul somnului.

Infarctul miocardic

Infarctul miocardic reprezintă o ischemie miocardică gravă și prelungită, peste 20 minute, care produce moartea (necroza) celulelor miocardice. Cauza principală o reprezintă rupțura unei plăci de aterom cu deplasarea unui tromb. Caracteristicile durerii sunt aceleași ca în cazul anginei pectorale, însă nu răspund nici la nitroglicerină, nici la opioide.

Diagnosticul se pune pe ECG unde apare unda Q lărgită care semnifică necroza și persistă întreaga viață, supradenivelarea segmentului ST ce indică leziunea, unda T negativă care arată ischemia. Serologic se observă creșterea enzimei creatin kinaza (CK), mioglobinei și a troponinelor T și I eliberate în plasmă de celulele necrozate.

Complicații:

- Complicații electrice (în primele minute/ore): aritmiile – fibrilația ventriculară prezintă un risc mortal crescut.
- Complicații mecanice (în zilele următoare): rupțura filamentelor tendinoase cu insuficiență mitrală acută și diminuarea DC cu insuficiență cardiacă.

Principii terapeutice

Atitudinea terapeutică profilactică la pacienții coronarieni este administrarea cronică în doze mici de antiagregante plachetare (acestea împiedică aderarea plachetelor și formarea trombilor) – o tabletă de aspirină pe zi, toată viața. Medicația antiischemică în cazul subiecților coronarieni are drept scop refacerea cât mai completă a bilanțului de oxigen și a metabolismului cardiac aerobic. Pentru atingerea acestui obiectiv, medicația antianginoasă utilizată reduce necesarul de oxigen al miocardului (betablocantele) sau crește aportul sanguin spre miocard (restul claselor).

Principalele clase terapeutice folosite sunt:

- betablocantele (atenolol, metoprolol, acebutolol)
- inhibitorii de calciu (amlodipina, diltiazem, verapamil)
- derivații de nitrați (nitroglicerina, mono-, dinitrat de isosorbit, molsidomin)
- antagoniștii canalelor de potasiu (nicorandil).

Terapia chirurgicală modernă încearcă să mărească diametrul arterelor coronare stenozate cu ajutorul unor baloane dilatatoare și anume angioplastia, prin implantarea unui stent în interiorul vasului afectat, prin revascularizarea teritoriului afectat cu ajutorul unui fragment vascular (din vena safenă, artera mamară) prelevat anterior numit by pass coronarian.

1.5 Fiziopatologie – Tulburările de ritm/Aritmiile

Tulburările de ritm (aritmii, disritmii) reprezintă modificările genezei excitației la nivelul țesutului cardiac.

Cauze:

- boala coronariană (ischemia miocardică)
- dezechilibre electrolitice (hipo- sau hiperkaliemia, hipomagneziemia, hipercalcemia)
- supradozări medicamentoase (intoxicația digitalică sau intoxicația cu anti-aritmice: quinidina, procainamida, dizopiramide)
- valvulopatii

Ritmul sinusal

Ritmul sinusal reprezintă ritmul cardiac impus de pacemakerul dominant al inimii (nodul sinoatrial).

Criteriile ECG ale ritmului sinusal:

1. Undele P pozitive în toate derivațiile (cu excepția derivației aVR);
2. Intervalul PR constant, cu o durată de 0,12-0,20 secunde;
3. Frecvența cardiacă între 60-100 bătăi/minut

I. Tulburări de ritm

1. Aritmii sinusale

Se descrie accelerarea ritmului sinusal (tahicardie sinusală) sau încetinirea ritmului sinusal (bradicardie sinusală).

Tahicardie sinusală: frecvența atrială >100 b/min, 180 (rar chiar 200 min). Apare în stări de stress, anemie, anxietate, inflamație, febră, boli

organice (ischemia miocardică, șocul și icc, hipertiroidism), după administrare de medicamente (atropină, catecolamine, hormonii tiroidieni), exces de cafea, alcool, nicotină sau droguri.

Bradycardia sinusală: frecvența cardiacă (FC) este mai mică de 50 bătăi/min, iar pacientul este asimptomatic de cele mai multe ori. Apare la adulți sănătoși (sportivi, în timpul somnului), precum și în stări patologice: hipertensiune intracraniană, tumori, meningite, infarct miocardic, denutriție, sarcină, secundar administrării unor medicamente (beta blocantele, antagoniștii calcici, amiodarona și clonidina).

2. Aritmii atriale/supraventriculare

Extrasistola atrială reprezintă o bătaie cardiacă apărută prematur în raport cu ritmul de bază, care este determinată de un focar ectopic (aglomerare de celule miocardice, situate în afara nodului sinusal, care preia funcțiile acestuia de descărcare a impulsurilor electrice cardiace responsabile de contracția inimii).

Fibrilația atrială reprezintă o aritmie neregulată cu FC = 350-600/minut având pe traseul ECG forma unor oscilații permanente față de linia de bază, (unde f). Poate apărea în absența cardiopatiei, în special într-un context de etilism. În general însă, complică evoluția unei valvulopatii, HTA sau a unui IMA. În cazul fibrilației arteriale cronice, pacienții sunt expuși unui risc crescut de AVC și/sau de embolie arterială.

Flutterul atrial reprezintă o aritmie regulată cu FC = 250-350/minut, tulburare de ritm rară, ce poate apărea în absența cardiopatiei, sau în aceleași condiții ca și fibrilația atrială. Activitatea atrială este specială, undele P fiind substituie cu undele F cu morfologie caracteristică, de "dinți de fierăstrău".

3. Aritmii ventriculare

Extrasistola ventriculară se definește ca fiind o contracție cardiacă prematură în raport cu ritmul de bază, determinată de un focar ectopic situat la nivelul ventriculilor ce nu deranjează activitatea atrială a nodului sinusal, dar împiedică la nivelul ventricolului activitatea sinusală. Prezintă un risc crescut de moarte subită, de aceea sunt extrem de periculoase.

Fibrilația ventriculară rezultă în urma unei excitații foarte rapide și dezordonate a ventriculilor, FC = 130-250/minut. Pe primul loc în ceea ce privește cauzele ce pot determina apariția fibrilației ventriculare se situează cardiopatia ischemică, în special în cazul pacienților cu infarct

miocardic în antecedente. Fibrilația ventriculară este principala cauză a morții subite de etiologie cardiacă.

II. Tulburări de conducere

Blocurile atrio-ventriculare (BAV) reprezintă întârzierea sau blocarea transmiterii impulsului electric de la atriile la ventriculi. Se disting trei clase de blocuri atrio-ventriculare: BAV grad I, BAV grad II și BAV grad III. În principiu, BAV acute dispar odată cu dispariția cauzei determinante. Printre aceste cauze se numără: administrarea de medicamente, infarctul miocardic acut (aparitia blocului este întotdeauna tranzitorie), boli cronice. Tratamentul definitiv, propus în cazul unei tulburări cronice, constă în implantarea unui stimulator cardiac.

BAV grad I și BAV grad II apar datorită întârzierii transmiterii impulsului de la nodul sinusal spre ventriculi. BAV grad III apare datorită blocării complete a transmiterii impulsului electric de la atriile la ventriculi. Astfel, atriile și ventriculii sunt stimulate independent, într-un ritm propriu, fenomen numit disociație atrio-ventriculară.

Principii terapeutice

Antiaritmicele sunt medicamente care determină suprimarea unei tulburări de ritm cardiac și/sau de prevenire a recidivei. În funcție de proprietățile lor electrofiziologice, medicamentele antiaritmice sunt grupate în 4 clase:

- clasa I: încetinesc predominant viteza de conducere a influxului nervos (quinidină, lidocaină, flecainidă)
- clasa II: beta-blocante
- clasa III: întârzie repolarizarea ventriculară (amiodaronă, sotalol)
- clasa IV: inhibitori de calciu (verapamil, diltiazem).

1.6 Fiziopatologie – Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă (IC) se definește ca incapacitatea inimii de a asigura, în condiții normale, debitul sanguin necesar nevoilor organismului. În consecință, debitul cardiac scade, inițial la efort, apoi și în repaus, în acest caz, vorbim de inadaptația "funcției de pompă" a inimii.

Cauze:

- aproape toate afecțiunile cardiace pot conduce mai devreme sau mai târziu la insuficiență cardiacă.

1. Insuficiența cardiacă datorată diminuării contractilității (insuficiența datorată bolilor miocardului):

- *Boala coronariană* (ischemie cronică sau după un infarct miocardic).
- *Cardiomiopatiile* sunt afecțiuni primare ale miocardului a căror etiopatogenie nu este cunoscută. Cardiomiopatia dilatativă reprezintă dilatația cavităților (în special a VS) și o importantă supraîncărcare de volum. Se manifestă prin alterarea funcției sistolice cu scăderea FE și formarea cheagurilor de sânge în cavități. Cardiomiopatia hipertrofică (obstructivă) reprezintă îngroșarea (hipertrofia) VS și a septului. Pe plan funcțional, această hipertrofie asimetrică antrenează afectarea funcției diastolice (diminuarea distensibilității VS) și obstrucție în calea de ejecție a sângelui. Cardiomiopatia restrictivă este fibroza straturilor subendocardice ale miocardului. În această formă (rară) apare în egală măsură o alterare a funcției
- *Miocardite*: inflamații ale miocardului de etiologie diversă (virală, bacteriană, auto-imună)

2. Insuficiența cardiacă datorată unei supraîncărcări hemodinamice

- *IC datorată unei supraîncărcări barometrice* (unde presiunea din VS trebuie să crească pentru a asigura DC). În cazul supraîncărcărilor barometrice cronice compensarea majoră este realizată de hipertrofia concentrică.

- Hipertensiunea arterială (HTA) asociată bolii coronariene este principala cauză de insuficiență cardiacă, în practică.
- Stenoza aortică unde apare retracția orificiului aortic.

În aceste două cazuri, rezistența în calea de ejecție va fi surmontată de o contracție mai importantă a VS; presiunea în VS în timpul sistolei va crește, astfel încât debitul normal de repaus va fi asigurat pe o perioadă mai mare de timp (câțiva ani).

- Hipertensiunea pulmonară (creșterea presiunii în artera pulmonară), mai rară ca HTA, este asociată în special bolilor pulmonare cronice (bronșita cronică, emfizem), dar și stenozei mitrale.

Consecința supraîncărcării cronice de presiune este hipertrofia concentrică a inimii drepte și în final, insuficiența ventriculului drept („cordul pulmonar cronic”).

- *IC datorată unei supraîncărcări volumetrice* (creșterea volumului de sânge ejectat de ventricul).

- În insuficiența aortică apare regurgitarea sângelui din aortă în VS cu supraîncărcare de volum în timpul diastolei ventriculare (VS primește sângele din AS, dar și sângele din aortă).
- În insuficiența mitrală apare regurgitarea sângelui din VS în AS, în timpul sistolei ventriculare, datorită incompetenței valvulare (astfel, pentru a menține în direcția aortei un volum de ejeție normal în ciuda acestui volum oscilant, în timpul diastolei următoare, VS trebuie să aibă un volum mai mare decât normalul).

În cele două cazuri, regurgitarea sângelui antrenează o creștere (de diferite grade) a volumului sanguin ventricular, responsabil de dilatația importantă a cavității. În cazul supraîncărcărilor volumetrice cronice, compensarea majoră este realizată de hipertrofia excentrică și dilatația progresivă a inimii.

3. Insuficiența cardiacă datorită unei creșteri a necesităților metabolice tisulare

Această patologie necesita un debit cardiac crescut.

- În hipertiroidis, glanda tiroidă secretă o cantitate mai mare de hormoni tiroidieni (tiroxina) responsabili de stimularea metabolismului lipidic, glucidic și proteic, și de asemenea de stimularea creșterii. Astfel, necesitățile țesuturilor în oxigen cresc, iar inima trebuie să trimită o cantitate mai mare de sânge către țesuturi.
- În sarcina, inima trebuie să asigure aprovizionarea cu oxigen și substanțe nutritive a țesuturilor mamei și fătului.
- În anemia și hipoxie, tahicardia compensatorie care apare în această situație, va determina oboseala inimii.

4. Insuficiența cardiacă datorată leziunilor miocardice iatrogene.

- Citostaticele sunt utilizate în tratamentul cancerului, sunt medicamente cardiotoxice (un astfel de prototip este doxorubicina).
- Radioterapia antitumorală se utilizează în anumite afecțiuni maligne. Iradierea inimii poate determina o fibroză cardiacă.

Mecanisme compensatorii

Pentru a face față unei supraîncărcări hemodinamice, inima dispune de mai multe mecanisme de adaptare: *stimularea neuro-hormonală, redistribuirea periferică a debitului și hipertrofia și remodelarea ventriculară.*

Stimularea neuro-hormonală

Reducerea debitului cardiac în IC va declanșa o serie de consecințe neuro-umorale ca mecanisme sistemice de compensare, care au ca obiectiv refacerea debitului cardiac și a presiunii arteriale. Diminuarea perfuziei cerebrale și renale joacă un rol principal în activarea acestor mecanisme presupune: reducerea debitului cerebral reprezintă stimulul pentru activarea simpatico-adrenergică, în timp ce diminuarea debitului renal participă la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

a. Stimularea simpatică reprezintă elementul adaptativ fundamental, responsabil de efectele la nivel cardiac și periferic. La nivel cardiac, ca urmare a activării R β_1 adrenergici cardiaci, apare creșterea FC (tahicardie sinusală) și creșterea contractilității cu o nouă creștere a DC. La nivel periferic, ca urmare a activării R α adrenergici vasculari, apare vasoconstricție venoasă cu creșterea returului venos spre inimă și, deci a volumului sanguin central și vasoconstricție arteriolară neomogenă. Vasoconstricția selectivă în anumite teritorii, cu diminuarea circulației la nivelul mușchilor scheletici (fatigabilitate), pielii (paloare) și rinichilor (oligurie) pentru a face posibilă irigarea în principal a teritoriilor "privilegiate" (inimă și creier) face "centralizarea circulației". Însă acest mecanism de adaptare rapidă se epuizează pe măsură ce rezerva contractilă scade.

b. Activarea SRAA pornește de la renină, o enzimă proteolitică sintetizată la nivelul pereților glomerulilor renali, ca răspuns la diminuarea perfuziei renale, scăderea excreției renale de sodiu și stimularea simpatică. Activarea SRAA are ca consecința principală retenția hidrosodată, ca efect direct al angiotensinei II (AII, responsabilă de retenția hidrosodată proximală), sau ca efect indirect al secreției aldosteronului de către glanda suprarenală (responsabilă de retenția hidrosodată distală). Rezultatul final este creșterea reabsorbției de apă și sodiu, cu creșterea volumului sanguin circulant. Creșterea volemiei și creșterea încărcării ventriculare duce la creșterea volumului telediastolic și de asemenea, creșterea debitului cardiac (acest efect este denumit efectul Frank-Starling).

c. Eliberarea vasopresinei (hormonul antidiuretic/ADH), produs de hipotalamus și depozitat în hipofiza posterioară, stimulează hipovolemie sau hiperosmolaritate, și determină creșterea volemiei prin reabsorbție primară de apă la nivelul nefronului distal.

Formele insuficienței cardiace

1. *Insuficiența cardiacă stângă*: prezintă următoarele semne periferice, datorate scăderii debitului ventricular stâng:

- Semnele congestive în amonte sângele se acumulează în VS: în AS, în venele și capilarele pulmonare. În IC stângă, congestia (staza sanguină) apare în circulația pulmonară, simptomul principal fiind reprezentat de dispnee. Pot fi descrise următoarele grade: dispneea de efort, apoi de repaus, accesele de dispnee paroxistică nocturnă, forma cea mai severă, edemul pulmonar, o urgență terapeutică. Edemul pulmonar apare ca urmare a acumulării de lichid de origine plasmatică, inițial în țesutul interstițial (edemul interstițial) și apoi în alveole (edemul alveolar) cu riscul unei insuficiențe respiratorii acute.

- Semnel în aval: apar datorită deficitului circulator și diminuării perfuziei: apariția unei fatigabilități anormale la efort, paloarea extremităților, oligurie.

2. *Insuficiența cardiacă dreaptă*: prezintă următoarele semne periferice, datorate reducerii debitului ventricular drept:

- Semne congestive în amonte de VD, în AD și în venele cave: la nivelul venei cave superioare apare turgescența jugularelor, la nivelul

ficatului apare hepatalgia de distensie hepatică, "ficatul cardiac", la nivelul membrelor inferioare apar edemele periferice, declive.

3. *Insuficiența cardiacă globală*: este forma cea mai gravă, constituită ca urmare a asocierii unei insuficiențe ventriculare stângi (care, de obicei, precede cu câțiva ani IC dreaptă) și a unei insuficiențe cardiace drepte.

Principii terapeutice

Trebuie combătute efectele defavorabile ale mecanismelor de adaptare, utilizând:

- Tonicardiacele (digitalicele) care cresc forța contractilă, provocând creșterea DC și reducerea secundară a congestiei cardiace.
- Diureticele și IEC combat semnele congestive (edemele) datorate retenției hidrosodate.
- Trebuie evitată hipertrofia excesivă, deoarece îngroșarea exagerată a peretelui ventricular induce o creștere a necesarului de oxigen pentru o masă mai mare de țesut miocardic, crescând astfel riscul ischemiei miocardice. Se utilizează compuși farmacologici care declanșează hipertrofia/remodelarea cardiacă: inhibitorii enzimei de conversie (IECA), antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (Sartani), betablocante (pentru prevenirea riscului coronarian).

2. SÂNGELE

Caracteristici fiziologice

Organismul uman conține un volum de sânge care reprezintă 7% din greutatea corporală, adică aproximativ 4,5 l la un adult normal, (bărbații au 5-6 L de sânge, femeile au 4-5 L de sânge), fiind de 5 ori mai vâscos decât apa, cu pH între 7.35 – 7.45. Culoarea variază între roșu aprins (sângele oxigenat) la roșu închis (sângele dezoxigenat).

Compoziția sângelui

Sângele este format din 55% plasmă (formată din 92% apă, 7% proteine plasmaticе și 1% alte substanțe) și 45% elemente figurate (globule roșii-eritrocite, globule albe-leucocite și plachete sanguine-trombocite).

Funcțiile sângelui

- Transportul gazelor respiratorii, substanțelor nutritive, hormonilor și a metaboliților
- Reglarea pH-lui și a compoziției electrolitice a fluidelor interstițiale din organism
- Apărare împotriva toxinelor și agenților patogeni
- Stabilizarea temperaturii corporale

Sângele și transportul

Globulele roșii conțin proteina numită hemoglobină (Hb) care transportă O₂, CO₂ este transportat de Hb și dizolvat în plasmă. Substanțele nutritive absorbite la nivel intestinal sunt distribuite de către sânge la țesuturi, de unde preia produșii de metabolism pe care îi transporta la rinichi spre a fi eliminați. Sângele transportă hormonii de la nivelul glandelor endocrine (unde iau naștere) până la nivelul organelor țintă. Metaboliții produși de celulele țesuturilor sunt absorbiți în sânge și transportați la rinichi pentru a fi excretați. Sângele absoarbe căldura de la nivelul mușchilor scheletici și o distribuie la nivelul altor țesuturi.

Sângele și protecția

Sângele transportă globule albe, celule specializate care migrează spre țesuturile periferice pentru a lupta împotriva infecțiilor și a elimina detritusurile. Globulele albe produc anticorpi, proteine care atacă organismele invadatoare și compușii străini. Sângele conține enzime care acționează prin repararea discontinuităților apărute la nivelul pereților vaselor sangvine, unde formează un cheag de sânge care împiedică pierderea de lichide.

Formarea celulelor sanguine (hematopoieza)

În timpul vieții intrauterine, celulele fetale sunt formate în ficat, splină și măduva osoasă. După naștere și la adulți, acestea continuă să se formeze în măduva osoasă.

Măduva osoasă roșie hematogenă este o substanță particulară situată în porțiunea centrală a oaselor scurte și/sau plate: stern, creasta iliacă, vertebre, coaste, capul femurului, craniu. Hematopoieza (lb greacă, ema = sânge, poiesis = a fabrica), de unde și denumirea de organ hematopoietic. Locul de formare al elementelor figurate explică modul de realizare al puncțiilor osoase (puncția sternală, puncția de la nivelul crestei iliace). Se utilizează pentru diagnosticarea anomaliilor celulelor sanguine, în special în cazul anemiilor severe, sau pentru determinarea unei infiltrații medulare cu celule neoplazice sau țesut adipos.

Toate celulele sangvine provin din celulele stem pluripotente. În cadrul acestui proces participă doi hormoni secretați la nivel renal: eritropoietina, cu rol în maturarea și proliferarea eritrocitelor și trombopoietina, cu rol în formarea trombocitelor. Maturarea limfocitelor, ce provin din precursorii limfocitari, are loc în parte la nivelul măduvei osoase, în parte la nivelul timusului.

2.1 Eritrocitele (hematii, globule roșii)

Cele mai numeroase celule sangvine (99.9% din elementele figurate). Valori normale: la bărbați 4.5-6.3 milioane eritrocite/mm³ și la femei: 4.2-5.5 milioane eritrocite/mm³. Conține pigmentul roșu numit hemoglobină, care leagă și transportă O₂ și CO₂, fiecare eritrocit fiind un disc biconcav. Această formă oferă o suprafață mai mare pentru captarea/cedarea O₂ și permite modificarea formei atunci când eritrocitele pătrund în capilare mici.

Eritrocitele nu au nucleu și nici majoritatea organitelor. Sunt simple săculețe membranoase care conțin hemoglobină. Eritrocitele sunt supuse unui stres mecanic incredibil. După aproximativ 120 zile, fisurile sau leziunile membranei eritrocitare sunt detectate de către celulele fagocitare, iar eritrocitul este fagocitat. Eritrocitele îmbătrânite sunt captate și distruse de către macrofagele fixe, prezente în splină și ficat (al căror ansamblu formează așa-numitul sistem reticulo-endotelial - SRE), precum și în măduva hematogenă. Dacă are loc hemoliza eritrocitului, conținutul său în hemoglobină va fi excretat de către rinichi.

Hemoglobina (Hb) este proteina care leagă și transportă O₂ și care se găsește din abundență la nivelul eritrocitelor. Se încarcă cu O₂ la nivel pulmonar (oxiHb) și la nivel tisular cedează (deoxiHb) și preia CO₂ (carboxiHb) de unde îl transportă la plămâni urmat de eliminare.

Hb, formată din 5% hem și 95% globină, este un tetramer alcătuit din 4 lanțuri de globină și 4 molecule de hem - alcătuite și ele prin combinarea fierului cu porfirina.

Nivelul de Hb se exprimă în g/100mL de sânge total (g/dL).

- 14-18g/dL la bărbați
- 12-16g/dL la femei
- 14-20g/dL la copii

Hematocritul (Ht) reprezintă procentul de sânge ocupat de eritrocite. Valori normale: la bărbați aprox. 46% (40%-54%) și la femei: aprox. 42% (37%-47%). Este mai mare la bărbați deoarece androgenii (testosteronul) stimulează sinteza de eritrocite, în timp ce estrogenii nu o stimulează. Ht se determină prin centrifugarea probei de sânge, astfel că elementele figurate se sedimentează. Valori scăzute ale Ht indică o anemie, în timp ce valori crescute indică o policitemie cu creșterea numărului de eritrocite în circulație.

Eritropoieza

Eritropoieza fiziologică necesită numeroși factori:

- pentru sinteza ADN-ului asociată multiplicării precursorilor eritrocitari sunt absolut necesare vitamina B12 (prezentă în carne) și acidul folic (prezent în vegetale).
- pentru sinteza hemoglobinei în citoplasmă este nevoie obligatorie de fier (intra în compoziția Hem-ului); Vitamina C (favorizează absorbția Fe²⁺ la nivel gastric) vitamina B6 (intervine în sinteza porfirinei), precum și de aminoacizi (necesari sintezei lanțurilor de globină).

Lipsa acestor factori determină alterarea eritropoiezei cu scăderea consecutivă a producției de eritrocite și apariția anemiei.

Reglarea eritropoiezei se efectuează la nivel hormonal, este sintetizată în principal la nivel renal și o mică parte sintetizată și în alte organe, în special în ficat. Hipoxia renală (datorată unei anemii, sau oricărui alte cauze ce determină scăderea concentrației de O₂ la cei ce traiesc la altitudini mari) duce la sinteza de eritropoietină și diferențierea celulelor suse eritropoietice și sinteza de Hb.

Producția de globule rosii este controlata hormonal de eritropoietină (EPO), produsă de rinichi.

Fiziopatologia seriei rosii

Anemia reprezintă diminuarea numărului de eritrocite și a concentrației de Hb.

Clasificare:

- Anemii prin scăderea producției eritrocitare datorită:
 - Alterării sintezei de hemoglobină: anemia feriprivă
 - Alterării sintezei de ADN: anemiile megaloblastice
 - Deficit medular al funcției de eritropoieză: anemia aplastică
- Anemii prin creșterea distrucției eritrocitare
 - anemiile hemolitice

Aceste modificări vor avea ca și consecință apariția hipoxiei (un aport inadecvat de oxigen la nivelul țesuturilor).

Manifestările clinice ale hipoxiei sunt:

- tahicardia
- astenia
- dispneea
- paloarea tegumentară

Anemia feriprivă este anemia caracterizată prin alterarea sintezei de hemoglobină datorită scăderii cantității totale de fier din organism fiind cea mai frecventă anemie de pe glob. Lipsa fierului împiedică sinteza normală a Hb și apar eritrocite de dimensiuni mici (microcite) ce conțin o cantitate redusă de Hb (hipocrome).

Cauze:

- pierderi crescute prin hemoragii mici cronice (oculte): cancere digestive (stomac, colon !) la bărbați și menoragii (menstruații prelungite) sau metroragii (sângerări intermenstruale, ex. fibroamele uterine) la femei – cauza cea mai frecventă
- creșterea necesarului de fier, la copii în perioada de creștere rapidă, în sarcină și alăptare
- scăderea absorbției intestinale: gastrite cu aclorhidrie, rezecții gastrice, alimentație cu chelatori de fier (fitații din cereale, tanații din ceaiuri).

Absorbția fierului necesită reducerea sa la fier feros (fierul feric nu se absoarbe) de către aciditatea sucului gastric, fiind favorizată de vitamina C (acid ascorbic). Tratamentul impune corectarea cauzei și administrarea de preparate de fier (oral în asociere cu vitamina C pentru creșterea absorbției) până la refacerea valorii normale a hemoglobinei.

Anemii prin alterarea sintezei de ADN datorită carenței de vitamină B12

Cauzele carenței de vitamină B12:

- Mucoasa gastrică produce o substanță numită factor intrinsec, necesară pentru absorbția vitaminei B12. Lipsa factorului intrinsec: anemia pernicioasă
- scăderea absorbției intestinale : rezecții, inflamații intestinale
- scăderea aportului : alimentația strict vegetariană

Tratamentul durează toată viața cu injecții intramusculare de vitamină B12.

Anemii prin alterarea sintezei de ADN datorită carenței de acid folic

Cauze:

- scăderea absorbției intestinale : alcoolismul cronic este cauza cea mai frecventă
- medicația citostatică (methotrexat) care inhiba metabolismul folatului
- scăderea aportului și anume alimentația deficitară în vegetale.

Anemia aplastică apare datorită unui deficit medular al funcției de eritropoieză, produs de distrugerea măduvei osoase hematogene de către: toxine bacteriene, medicamente, radiații.

Anemia hemolitică presupune liza prematură a hematiilor (reducerea duratei de viață a globulelor roșii).

Cauze

- anomalii ale hemoglobinei
- incompatibilitate transfuzională
- infecție parazitară
- cauze autoimune

În practică orice tip de anemie se diagnostichează prin :

- scăderea numărului de eritrocite circulante

- scăderea hemoglobinei (Hb)
- scăderea hematocritului (Ht) sub valorile normale.

Număratoarea eritrocitelor și anume determinarea numărului de eritrocite și leucocite per mL de sânge este unul din cele mai uzuale teste și o metodă screening și de diagnostic foarte eficientă. Poate fi efectuat manual sau automat. Diverse afecțiuni pot avea un efect dramatic asupra numărului total de eritrocite sau asupra proporției relative de celule sangvine.

Grupele sanguine

Sângele fiecărui om aparține unei anumite grupe sanguine. La baza diferentelor dintre grupele sanguine stau substanțele chimice ale membranei hematiilor. Apariția grupelor sanguine este consecința prezenței pe suprafața hematiilor a unor proteine antigenice (notate A, B) denumite aglutinogene și a prezenței în plasmă a unor anticorpi (notați alfa, beta) și numiți aglutinine. Prezența acestor Ac și Ag este determinată genetic. În sânge nu apar niciodată împreună și aglutinina și aglutinogenul corespunzător.

Au fost descrise mai multe sisteme de grupe sanguine, dar cel mai important este sistemul ABO, descoperit în 1900. În sistemul ABO, pe baza prezenței aglutinogenelor și aglutininelor se descriu 4 grupe sanguine: OI (nu au A, B și nu alfa și beta), AII (au A și beta), BIII (au B și alfa), ABIV (au A, B și nu alfa și beta).

Cunoașterea grupelor de sânge este foarte importantă pentru realizarea transfuziilor, deoarece aglutinogenele nu trebuie să ajungă în contact direct cu aglutininele corespunzătoare (A cu alfa, respectiv B cu beta). În caz contrar, sângele propriu al bolnavului consideră sângele donatorului corp străin din cauza diferențelor chimice ce există între ele și va distruge globulele roșii existente în celălalt, asemănător bacteriilor, iar viața pacientului ce a suferit transfuzia este în pericol.

Tot pe suprafața hematiilor, la aproximativ 85% din indivizi sunt prezente antigenele sistemului Rh. Acești indivizi sunt denumiți Rh pozitivi, 15% din indivizi nu au antigenele sistemului Rh, aceștia fiind Rh negativi. Cunoașterea caracterului Rh este importantă atât în transfuziile sanguine cât și în cazul gravidelor care sunt Rh negative, cu făt Rh pozitiv. În cazul sistemului Rh, în plasma nu există spontan anticorpi, dar atunci când sângele unei persoane Rh negative ajunge în contact cu sânge Rh pozitiv în organismul Rh negativ se vor forma anticorpi anti-Rh. Dacă

persoana Rh- suferă o transfuzie cu sânge Rh+ (sau în cazul unei femei Rh- cu făt Rh+) apare o reacție între anticorpii anti-Rh din plasmă și antigenele Rh de pe suprafața hematiilor, care determină hemoliza cu anemie gravă.

Eritroblastoza fetală: forma de anemie hemolitică

Este o formă de anemie hemolitică, care apare când o mamă Rh- are un prim copil Rh+. În timpul nașterii, placenta se rupe, iar sângele copilului se amestecă cu sângele mamei. Acest lucru va sensibiliza mama la antigenul Rh și va avea ca și consecință producerea de anticorpi anti-Rh. Primul copil nu se află în pericol pentru că este deja născut. Totuși, dacă mama are un al doilea copil Rh+, anticorpii ei anti-Rh vor traversa placenta și vor ataca eritrocitele fetale. Aceasta este eritroblastoza fetală (sau boala hemolitică a nou născutului). Copilul devine anemic și hipoxic, fără transfuzii sangvine apar leziuni cerebrale și moartea copilului.

2.2 Leucocitele (globule albe)

Sunt produse tot de măduva osoasă și au o valoare normală între 5.000-10.000/mm³. Prezintă aspect globular și au rolul de a apăra organismul împotriva infecțiilor. Există 2 tipuri principale de leucocite: i) granulocitele/polimorfonuclearele (PMN: neutrofile, bazofile și eozinofile) și ii) mononuclearele (limfocitele - LB și LT și monocitele). Globulele albe pot trece ușor prin peretele capilarelor și se găsesc din abundență în diferite tesuturi.

Granulocitele acționează prin înglobarea particulelor străine, pe care apoi le digeră prin procesul numit *fagocitoză*. Diapedeza este capacitatea de a părăsi vasele sanguine, trecând între două celule ce constituie peretele capilarelor. Această trecere este posibilă datorită prezenței pseudopodelor (prelungiri ale citoplasmei).

Fagocitoza (grec phagein = a mânca) reprezintă rolul esențial al PMN, de a distruge particulele străine (microbi, bacterii, etc.), incorporându-le în citoplasmă pentru ca apoi să le distrugă. Digestia implică utilizarea de enzime conținute în particulele citoplasmatică, numite lizozomi. Astfel, fagocitoza antrenează extrem de rapid moartea PMN (2-15 microbi digerați, ca urmare a toxicității acestora). Creșterea numărului de PMN în sânge sugerează prezența unui focar infecțios în organism. PMN sunt atrase către focarul infecțios de către substanțe specifice

produse de acesta. Procesul de atragere de către substanțele chimice se numește chimiotaxie.

- *PMN neutrofile* sunt numite și microfage, deoarece sunt principalele implicate în fagocitoză. În cazul unei infecții, ele sunt atrase la nivelul focarului inflamator de către agenții chemotactici și părăsesc vasele sanguine prin diapedeză, fiind primele care sunt responsabile de fagocitoză.
- *PMN eozinofile* sunt capabile în mai mică măsură de fagocitoză, cresc în infecțiile parazitare și în alergii, inclusiv medicamentoase.
- *PMN bazofile* au rolul cel mai puțin cunoscut. Intervin în inflamație (prin eliberare de histamină) și în coagulare (prin eliberare de heparină) din granulațiile lor, la nivel tisular mastocite au rol în alergii.

Limfocitele au rol mai mult de patrulare și reacționează mai lent prin producerea de anticorpi.

- *Monocitele*, cele mai mari leucocite, capabile și ele de diapedeză, trec în țesuturi la 24 -48 de ore după microfage și care sunt numite macrofage pentru că fagocitează particule de dimensiuni mari, inclusiv microfagele distruse în focarele infecțioase.
- *Limfocitele* sunt celule mononucleare mici de două tipuri, B și T, responsabile de apărarea specifică sau de răspunsul imun orientat împotriva unui anumit Ag (orice substanță străină organismului).
 - L B în prezența antigenului se diferențiază în plasmocite care secretă anticorpi, aceștia fiind efectorii imunității umorale.
 - L T stimulate de antigen se diferențiază în subpopulații de limfocite specializate, fiind efectorii imunității celulare:
 - killer (atacul direct a antigenului)
 - helper (cresc secreția de anticorpi de către plasmocite)

Fiziopatologia leucitelor

Formula leucocitară: neutrofile (65-70%), monocite (25-30%), monocite (6-8%), eozinofile (1-3%), bazofile (0-1%). Este un examen de laborator de rutină în practica medicală, pe frotiul de sânge periferic colorat MGG se pot identifica tipurile celulare care compun formula leucocitară normală.

Modificări cantitative

Leucopenia apare atunci când avem un număr de leucocite $< 4.000/\text{mm}^3$

1. *Granulocitopenia* este scăderea numărului de polimorfonucleare determinată de administrarea unor medicamente: cloramfenicol, anticonvulsivante, antitirodine, expunerea la radiații X sau neoplasme în urma tratamentului citostatic.

2. *Limfopenia* reprezintă scăderea numărului limfocitelor circulante (rar). Se poate întâlni în condițiile de mai sus și uneori după administrarea de corticosteroizi.

Leucocitoza apare la creșterea numărului de leucocite peste $10.000/\text{mm}^3$.

În funcție de tipul celular implicat, se disting:

- Neutrofilia cu creșterea PMNn în:
 - infecții bacteriene acute
 - inflamații acute
 - infarctul miocardic
 - stările de stress (eliberarea de catecolamine)
- Eozinofilia presupune creșterea eozinofilelor în:
 - afecțiunile alergice
 - reacțiile alergice medicamentoase
 - parazitozele
- Limfocitoza înseamnă creșterea limfocitelor. Se asociază infecțiilor virale acute, bacteriene cronice și bolilor auto-imune.

Modificări calitative - leucemiile

Leucemiile sunt afecțiuni maligne mortale caracterizate prin proliferarea necontrolată a precursorilor leucocitari la nivelul măduvei hematogene de unde celulele trec în sânge și infiltrează țesuturile și organele.

Proliferarea celulelor leucemice împiedică formarea celorlalte linii celulare, ca urmare în sângele periferic producând anemie, trombocitopenie cu risc de hemoragii, leucopenie cu risc de infecții recurente grave (deoarece leucocitele chiar dacă sunt multe, sunt celule canceroase incapabile de apărare). Se asociază distrucție celulară crescută cu metabolism celular accelerat cu scădere ponderală importantă.

Cauzele leucemiilor sunt puțin cunoscute. Sunt implicați factori genetici, factori de mediu, radiații ionizante, substanțe chimice (azbest), medicația citostatică și imunosupresoare, virusul Epstein Barr, HIV, HTLV («Human T Cell Leukemia Virus»).

Clasificare :

În funcție de tipul celular care proliferază:

- leucemie mieloidă în care proliferază granulocitele
- leucemie limfocitară în care proliferază limfocitele

În funcție de evoluție:

- leucemii acute în care proliferază elementele tinere, imature (blaștii) seriei respective.
- leucemii cronice în care proliferază elementele mature.

Leucemiile acute

Caracteristici clinice:

- debut brusc, evoluție rapidă, prognostic sever (deces în câteva luni în lipsa tratamentului)
- proliferarea formelor celulare imature, blastice, precursorii seriilor mieloidă sau limfoidă la nivel medular cu blocarea diferențierii și a maturării celulare
- infiltrarea rapidă a măduvei hematogene cu suprimarea hematopoiezei normale și apariția insuficienței medulare manifestată prin: anemie severă, granulocitopenie cu sindrom infecțios și trombocitopenie cu sindrom hemoragipar.

Leucemiile cronice

Caracteristici clinice

- debut insidios, evoluție mai lentă, prognostic rezervat
- proliferarea și acumularea într-o primă fază a celulelor leucemice bine diferențiate, de tip matur
- infiltrarea lentă a măduvei hematogene cu instalarea progresivă a sindromului anemic, infecțios și hemoragipar.

Principii terapeutice

Scopul tratamentului este de a induce remisiunea cu ajutorul diferitelor combinații de medicamente citostatice așa numitele curele chimioterapice. Remisiunea se caracterizează prin diminuarea sau absența simptomelor clinice, ameliorare care este temporară și nu este sinonimă cu vindecarea. Singura terapie curativă este transplantul medular.

2.3 Trombocitele (plachetele sanguine)

Trombocitele elemente figurate cu rol în hemostază (oprirea unei hemoragii). Coagularea este mecanism de apărare a organismului împotriva pierderilor exagerate de sânge. Dacă un vas este lezat,

trombocitele se adună în jurul leziunii, se lipesc unele de altele și de suprafața vasului. Trombocitele și substanțele eliberate din țesutul lezat inițiază procesul de coagulare.

Trombocitele se formează la nivelul măduvei hematogene prin fragmentarea unor celule precursori mari numite megacariocite. Numărul normal în sângele circulant este de 150.000 – 300.000/mm³, fiind cele mai mici elemente figurate ale sângelui, fără nucleu, citoplasma având numeroase granulații mici. Durata de viață este de 7–12 zile ele fiind distruse de către macrofagele sistemului reticulo-endotelial din splină.

Hemostaza, se realizează cu participarea a 3 grupe de factori: vascolari, trombocitari și factorii plasmatici ai coagulării.

În desfășurarea procesului hemostatic se disting 3 timpi principali:

- Timpul vasculoplachetar (hemostaza primară)
- Timpul plasmatic (hemostaza secundară)
- Fibrinoliza

2.3.1 Hemostaza primară

Se realizează cu participarea factorilor vascolari și trombocitari. *Factorii vascolari* intervin în hemostază prin: i) vasoconstricție reflexă – care scade fluxul sanguin în zona lezată și prin ii) expunerea structurilor subendoteliale (colagen, membrana bazală) - care inițiază aderarea, agregarea și reacția de eliberare a mediatorilor plachetari cu formarea trombului alb.

Factorii trombocitari și anume trombocitele intervin în hemostază prin: i) formarea trombului alb trombocitar în cadrul hemostazei primare și prin ii) participarea la hemostaza secundară (coagulare).

Etapele formării trombului alb:

- aderarea trombocitelor care are loc la nivelul structurilor subendoteliale (colagen, membrana bazală)
- activarea și reacția de eliberare a conținutului granulelor trombocitare: Tromboxan A₂ (TxA₂) care stimulează aderarea și agregarea trombocitelor și are efect vasoconstrictor
- agregarea trombocitelor
- fuziunea trombocitelor este indusă de trombină.

2.3.2 Hemostaza secundară

Conduce la formarea cheagului de fibrină și implică activarea protrombinei cu formarea trombinei (de către proteine specifice numite

factorii coagulării). Factorii coagulării sunt sintetizați în ficat, sub formă de proteine inactive, care se activează pe rând, în cascadă numită cascada coagulării.

Formarea fibrinei (fibrinoformarea) se face sub acțiunea trombinei atunci când se eliberează inițial o fibrină instabilă, solubilă, care este convertită apoi în fibrina finală (insolubilă, eficientă în hemostază).

Activarea anormală a hemostazei e împiedicată de sistemul inhibitor al coagulării care cuprinde mai mulți factori:

- Antitrombina III (AT III) care inhibă trombina; activitatea ei crește prin legarea de heparină.
- Sistemul proteinei C și S care inhibă anumiți factori ai coagulării și este activat de trombină.

2.3.3 Fibrinoliza

Constă în liza cheagului de fibrină sub acțiunea plasmei cu repermeabilizarea vasului obstruat prin coagulare. Plasmina rezultă prin activarea plasminogenului.

Inhibitorii fibrinolizei sunt:

- α_2 antiplasmina și α_2 macroglobulina care formează un complex cu plasmina
- inhibitorii activatorului tisular (PAI).

Factorii implicați în hemostază interacționează în următoarea secvență:

- Vascoconstricție și formarea trombului alb trombocitar în hemostaza primară
- Activarea coagulării și formarea cheagului de fibrină în hemostaza secundară
- Urmat de retracția și liza cheagului proces numit fibrinoliză.

2.3.4 Coagulopatiile

Hemofilia A și B reprezintă cea mai cunoscută tulburare de coagulare, apărută ca urmare a deficitului genetic ai anumitor factori ai coagulării ce au transmisere genetică de la mamă la făt. Cauza hemofiliei o reprezintă lipsa unui factor de coagulare:

- factorul VIII și anume Hemofilia A (cea mai frecventă)
- factorul IX și anume Hemofilia B.

Caracteristica principală este apariția unei perioade de latență de câteva ore între traumatism și hemoragie (deoarece hemostaza primară este normală). Hemoragiile se produc după un traumatism minor/spontan sub

formă de și au ca consecință echimoze, hematoame subcutanate sau intramusculare, hemartroze recurente. Tratamentul presupune administrarea de plasmă proaspătă și produse care conțin factorul VIII/IX, extrase din plasma sanguină.

2.3.5 Medicația antitrombotică

Medicația antitrombotică constă în anticoagulante, fibrinolitice și antiagregante plachetare.

Anticoagulantele împiedică coagularea sângelui acționând asupra diferiților factori ai coagulării prin mecanism:

a) direct

- heparina standard cu acțiune antitrombinică (o folosim în tromboza venoasă profundă sau în embolia pulmonară)
- heparina cu greutate moleculară mică (fraxiparine, clexane) ce inhibă anumiți factori ai coagulării și inhibă și anumite funcții plachetare scăzând vâscozitatea sângelui.

b) indirect

- antivitaminele K ce sunt anticoagulante cumarinice (warfarina).

Fibrinoliticele produc liza rapidă a trombilor și recanalizarea vasului obstruat, activează direct/indirect plasminogenul. Utilitatea lor este în tromboze acute, embolii pulmonare acute, infarct miocardic (streptokinaza, urokinaza).

Antiagregantele plachetare împiedică sau reduc formarea trombilor plachetari prin inhibarea diferitelor funcții plachetare.

Acestea sunt aspirina (inhibă sinteza de Tromboxan A2) și dipiridamolul (stimulează sinteza de prostaciline).

3. SISTEMUL RESPIRATOR

Sistemul respirator alimentează corpul cu oxigen și elimină dioxidul de carbon printr-un process numit hematoză. Respirația este o funcție vitală a organismului, care nu poate stoca oxigenul, dar are nevoie de aportul continuu al acestui gaz pentru un numar mare de reacții biochimice. Reacțiile de combustie din interiorul celulelor asigură degradarea alimentelor și producerea de energie participând și la apararea organismului, intervenind și în homeostazia echilibrului acido-bazic.

3.1 Anatomie funcțională

Organele sistemului respirator includ: nasul, cavitatea nazală, cavitatea bucală, faringele, laringele, traheea, bronhiile, bronhiiolele și alveolele. Sistemul respirator este împărțit în zone respiratorii și zone de conducere. Schimburile gazoase au loc în zonele respiratorii, nu în zonele de conducere.

Zonele de conducere realizează încălzirea datorită căldurii furnizate de capilarele sanguine și umidifierea prin intermediul glandelor sero-mucoase, purificarea aerului respirat prin intermediul acelorăși glande sero-mucoase. Deșeurile sunt aglutinate la nivelul pereților mucoasei, fiind înglobate de mucusul existent la acest nivel. Ele sunt fie distruse imediat la locul de depunere, fagocitate de globulele albe ale sângelui (micro- și macrofage), fie eliminate la exterior prin intermediul cililor vibratili de pe suprafața celulelor ciliate, care funcționează prin mecanism contracurent. Eliminarea la exterior a corpiilor străini introduși accidental în căile respiratorii, se face prin reflexul de tuse și de strănut. Zonele de conducere realizează totodată transportul aerului care intră în plămâni.

Cavitatea nazală

Nasul și cavitatea nazală formează primul segment al acestui aparat cu dublu rol funcțional: respirator și olfactiv. Fosele nazale sunt situate în etajul superior al cailor respiratorii ele se deschid la exterior prin narine iar catre faringe prin narinele interne, sau choane. Au forma neregulata datorita existentei celor 3 cornete osoase. Mucoasa este bogată în vase sanguine ceea ce conferă culoarea roz. Prezintă numeroase glande mucoase ce mențin constantă umiditatea. Mucoasa nazala asigură încălzirea, umidifierea și filtrarea parțială a aerului inspirat, mucoasa galbena, are rol senzorial situate în porțiunea superioară a cornetului

superior fiind săracă în vase și glande, dar conține terminațiile nervoase ale nervului olfactiv.

Cavitatea bucală

Ocupă partea inferioară a feței având 6 pereți: peretele anterior, reprezentat de buze, inferior, reprezentat de limba, superior, palatal și posterior, val palatin ce are o membrana fibromusculară ce prezintă o prelungire orientată în jos, lueta. Are doi pereți laterali, reprezentând fețele interne ale obrazilor.

Cavitatea bucală permite în egală măsură pasajul aerului de la exterior către faringe, și apoi în laringe. Fonatia are loc datorită poziției, mișcărilor și contracției limbii intervenind în emisia sunetelor. Limba este organul gustativ, receptorii fiind reprezentați de papilele linguale.

Faringele

Faringele este locul de răscruce aerodigestiv, divizat în mod arbitrar în 3 părți: partea superioară, în continuarea cavității nazale este reprezentată de rinofaringe/nazofaringe (pe unde circulă aerul); partea mijlocie, în continuarea cavității bucale numit orofaringele (circulă aerul și bolul alimentar) și partea inferioară, în raport cu laringele avem hipofaringele. Membrana fraingiană este bogată în fibre elastice și glande mucosae.

Laringele

Laringele este un organ cu dublă funcție: respiratorie și fonatorie. Are formă de trunchi de piramidă triunghiulară cu baza în sus. Baza comunică cu faringele printr-un orificiu, delimitat anterior de epiglotă și posterior de cartilajele aritenoide. Vârful laringelui se continuă în jos cu traheea.

Este alcătuit dintr-un schelet cartilaginos cu rolul de a proteja calea respiratorie și rolul unui organ al fonației. Este format din unirea a trei cartilaje neperechi: tiroid, cricoid și epiglotă și trei cartilaje perechi: aritenoide, corniculate și cuneiforme, articulate între ele și prezentând ca mijloace de unire, ligamente și membrane. Laringele este un organ cavitătar, captușit de o mucoasă și prezintă în interior două perechi de plici dispuse anteroposterior. Plicile superioare se numesc ventriculare sau falsele coarde vocale, iar cele inferioare, plicile vocale coardele vocale propriuzise.

Cavitatea laringiană se subîmparte, în raport cu plicile, în trei etaje: spațiul dintre plicile vocale formează glota sau etajul mijlociu; deasupra se află etajul supraglotic sau vestibulul laringian, iar dedesubt, etajul infraglotic, care comunică direct cu traheea. La formarea vocii ia parte contracția ritmică a mușchilor vocali care produce vibrațiile coloanei de aer.

Traheea

Traheea este un conduct tubular rigid care traversează fața anterioară a gâtului înainte de a ajunge în partea superioară a mediastinului, unde se divide în 2 ramuri. Are 12 cm lungime și 2,5 cm diametru. Constituit din 15-20 inele cartilajinoase legate între ele prin ligamente inelare. Posterior, unind cele două capete ale potcoavei cartilajinoase, se află membrana traheala, în grosimea căreia se află mușchiul traheal. Contracția acestuia micșorează calibrul traheei. Se termina la nivelul toracelui în cele 2 bronhii principale drepte sau stângi.

Este captușită de o mucoasă bogată în celule mucoase și în cili vibratili cu rol în epurarea aerului și eliminarea corpurilor străine.

Topografic, traheea prezintă un segment cervical de la C6-7 până la T1 și un segment toracic care se termină la nivelul T4-5, unde apare bifurcația traheei în cele două bronhii principale sau primare, care se termină și ele la nivelul hilului pulmonar respectiv.

Bronhiile

Bronhia primară dreaptă este mai scurtă decât cea stângă, are 4-7 inele cartilajinoase și un calibru mai mare. De la nivelul hilului, bronhia primară se ramifică în trei bronhii secundare sau lobare pentru fiecare lob în parte, iar de aici, în bronhii pentru fiecare segment, bronhii segmentare. Bronhia primară stângă este mai lungă și are un traiect mai aproape de orizontală. Se divide în două bronhii secundare sau lobare pentru fiecare lob, iar acestea, la rândul lor, se distribuie segmentelor pulmonare.

Arborele bronșic

Fiecare bronhie principală deservește un plămân. În interiorul plămânilor, bronhia primară se divide în bronhiile secundare. Bronhiile secundare se subdivid în bronhii terțiare și așa mai departe. Astfel, se formează arborele bronșic. Conductele aerifere au diametrul mai mic de 1mm și se numesc bronhiole. Bronhiiolele terminale reprezintă ultima porțiune a zonei de conducere.

Zona respiratorie se definește prin prezența unor săculeți cu aer, cu perete foarte subțire, numiți alveole. Bronhiiolele terminale se transformă în bronhiiole respiratorii. Bronhiiolele respiratorii devin ducte alveolare finalizate prin ciorchinele terminal de alveole în saci alveolari. Suprafața externă a alveolelor este captușită de numeroase capilare ce prezintă un perete subțire unde se realizează schimburile gazoase, fibre elastice și mușchi netezi.

Rolul plămânilor este de a realiza o zonă de schimb între aerul exterior inhalat și sângele vehiculat de vasele pulmonare la nivelul membranelor de schimb alveolo-capilar. Structura acestei membrane de schimb este constituită deci dintr-un strat dublu și anume peretele alveolei (epiteliu alveolar) și peretele capilarului sanguin (endoteliu capilar), venos sau arterial.

Eficacitatea schimburilor pulmonare este explicată de îngustimea celor două membrane, bogăția capilarelor sanguine și suprafața mare de schimb.

Mediastinul

Este spațiul cuprins între cei doi plămâni. Anterior ajunge până la stern, posterior se întinde până la coloana vertebrală, inferior până la diafragmă, iar superior comunică larg cu baza gâtului.

Plămâni

Sunt principalele organe ale respirației, situați în cavitatea toracică având o consistență elastică, buretoasă. Fața externă a plămânilor este convexă, vine în raport cu coastele. Pe această față se găsesc șanțuri adânci, numite scizuri, care împart plămâni în lobi. Plămânul drept are două scizuri, care îl împart în trei lobi: superior, mijlociu și inferior. Plămânul stâng are o scizură, care îl împarte în doi lobi superior și inferior.

Fața internă este plană și vine în raport cu organele din mediastin. Pe această față se află hilul pulmonar, pe unde intră sau ies din plămâni vasele, nervii și bronhia principală. Baza plămânilor este concavă și vine în raport cu diafragma. Vârful plămânului depășește în sus prima coastă și vine în raport cu organele de la baza gâtului.

La naștere plămânii au culoare roșie, iar după primele respirații roză. La nou-născutul care nu a respirat, plămânii sunt gri-albicioși. La adulți culoarea plămânilor devine cenușie.

Parenchimul pulmonar

Parenchimul pulmonar este format din țesut spongios care are capacitate de expansiune și capacitate de a se retracta ceea ce explică faptul că expirația este un timp pasiv. Țesutul pulmonar este de tip elastic.

Pleura

Pleura este un sac constituit din doi pereți ce înconjură etanș ambii plămâni. Peretele exterior (foița pleurală externă sau parietală) aderă de peretele interior al cutii toracice. Peretele intern aderă la suprafața externă a plămânilor (foița pleurală internă sau viscerală). Între cei doi pereți, există o presiune inferioară presiunii atmosferice, deci presiunea este negativă (presiunea zero este considerată presiunea existentă în mod natural la suprafața pământului, considerată presiune atmosferică). Această presiune negativă intrapleurală permite dilatarea plămânilor pentru a putea ocupa tot volumul toracic. O leziune toracică ce permite pătrunderea aerului în cavitatea pleurală se numește pneumotorax și care egalizează astfel presiunea intrapleurală cu presiunea atmosferică, antrenând un colaps (din limba latină, *collapsus* = cădere) rapid al plămânului de partea lezată.

Cutia toracică

Plămânii sunt situați în cutia toracică, alături de trahee, esofag și inima. Rolul cutiei toracice este de a proteja plămânii și inima și pentru inserția mușchilor respiratori.

Vascularizația plămânilor

Plămânii au o dublă vascularizație: nutritivă și funcțională. *Vascularizația nutritivă* este asigurată de arterele bronșic, din aorta toracală, care aduc la plămân sânge cu oxigen. Ele intră în plămân prin hil și însoțesc arborele bronșic. Sângele venos ajunge în vena cavă superioară. *Vascularizația nutritivă* a plămânului face parte din marea circulație. *Vascularizația funcțională* aparține miciei circulației, începe prin trunchiul arterei pulmonare care își are originea în ventriculul drept. Trunchiul arterei pulmonare aduce la plămân sânge încărcat cu CO₂. El se împarte în artera pulmonară dreaptă și stângă care, prin ramurile terminale, ajung în jurul alveolelor, cedând CO₂. Sângele oxigenat este preluat de venele pulmonare și transportat în atriul stâng.

3.2 Fiziologia respirației

“Respirația” presupune 4 procese diferite:

- Ventilația - reprezentată de deplasarea aerului înăuntru și în afara plămânului
- Respirația externă - presupune schimburile gazoase între sânge și cavitățile pulmonare pline cu aer
- Transportul gazelor
- Respirația internă - reprezentată de schimburile gazoase între sânge și celulele de la nivelul țesuturilor

3.2.1 Ventilația

Ventilația permite reînnoirea aerului la nivelul alveolelor având două faze inspiratorie și expiratorie.

Inspirul

Începe prin contracția diafragmului și a mușchilor intercostali externi. Aceasta determină creșterea volumului toracic, care duce la creșterea volumului pulmonar. În consecință, scade presiunea din interiorul plămânilor. Presiunea alveolară este mai mică decât presiunea atmosferică, așa că aerul se va deplasa conform gradientului de concentrație și va intra în plămâni. Inspirul se termină când presiunea alveolară este egală cu presiunea atmosferică.

Expirul

Expirul normal este un proces pasiv, realizat datorită elasticității plămânilor. Expirul forțat este un proces activ realizat cu ajutorul contracției mușchilor abdominali și a mușchilor intercostali interni.

Mișcările respiratorii forțate

În afara mișcărilor respiratorii normale mai există, sub efect voluntar, mișcări respiratorii mai ample, numite mișcări respiratorii forțate. Inspirația forțată implică mușchii respiratori accesorii (subclaviculari, SCM, pectorali) a căror contracție asigură tracțiunea coastelor și mai aproape de orizontală, pentru a obține o creștere maxim posibilă a volumului pulmonar. Expirația forțată implică acțiunea mușchilor particulari abdominalo-toracici (dintășii mici, oblici și pătrașii lombari) care determină revenirea coastelor în poziție de maximă oblicitate, cu expulzia la exterior a cantității maxim posibile de aer.

Mișcările respiratorii forțate sunt utilizate în timpul explorării ventilației pulmonare. Cu ajutorul spirometrului care este un aparat în care subiectul respiră prin intermediul unei piese bucale, iar volumele de aer inspirate și expirate de către subiect sunt înregistrate ca o funcție de timp. Investigația se face à jeun, pacientul neavând voie să fumeze cel puțin cu o oră înainte. Subiectul, după ce i se aplică o clemă nazală (este împiedicată respirația pe nas), este cuplat la spirometru și lăsat să respire normal timp de 1 min. Apoi este solicitat să execute un inspir maxim, urmat de un expir cât mai lent și mai complet posibil.

Volumele respiratorii

În timpul unei respirații normale, sunt vehiculați aproximativ 500mL, în cursul fiecărei respirații și reprezintă volumul current. Volumul de aer care poate fi introdus suplimentar în plămân, la sfârșitul unui inspir de repaus reprezintă volumul inspirator de rezervă. Volumul expirator de rezervă este volumul de aer care mai poate fi expulzat din plămân la sfârșitul unui expir de repaus. Volumul de aer care nu poate fi expulzat din plămân nici printr-un expir forțat este volum rezidual de aproximativ 1500 mL.

Capacitățile respiratorii

Capacitatea inspiratorie este volumul total de aer care poate inspirat după un expir de repaus: $CI = VT + VIR$.

Capacitatea reziduală funcțională este volumul de aer prezent în plămân la sfârșitul unui expir de repaus: $CRF = VER + VR$.

Capacitatea vitală este reprezentată de volumul total de aer care participă la schimburile gazoase: $CV = VT + VIR + VER$.

Capacitatea pulmonară totală este volumul de aer conținut în plămân la sfârșitul unui inspir maxim: $CPT = CV + VR$.

3.2.2 Transportul gazelor respiratorii

Schimburile gazoase respiratorii la nivelul plămânilor se numește hematoză.

Membrana care separă aerul alveolar de sânge se numește membrană alveolo-capilară alcătuită din peretele citoplasmatic al alveolei, stratul lichidului interstițial și stratul celulei care constituie peretele capilar.

Diferențele de presiune gazoasă între sânge și aerul alveolar favorizează schimburile gazoase. Aerul alveolar este bogat în O_2 ($PAO_2=100\text{mmHg}$) și sărac în CO_2 ($PACO_2=40\text{mmHg}$). Această

repartiție se inversează la nivelul sângelui venos care ajunge la alveole ($PvO_2=40\text{mmHg}$, $PvCO_2=45\text{mmHg}$). Pentru cele 2 gaze, pasajul se face dinspre zona cu presiune crescută spre zona cu presiune scăzută.

Acest proces reprezintă difuziunea gazelor.

Sângele care părăsește plămânii este bogat în O_2 și sărac în CO_2 . Presiunile parțiale la nivel arterial sunt: $PaO_2=100\text{mmHg}$ și $PaCO_2=40\text{mmHg}$.

Dereglările schimburilor gazoase:

- hipercapnia reprezintă creșterea presiunii arteriale a gazului carbonic: $PaCO_2 > 45\text{ mmHg}$
- hipoxemia reprezintă scăderea presiunii arteriale a oxigenului: $PaO_2 < 60\text{ mmHg}$.

3.2.3 Transportul gazelor respiratorii

Gazele respiratorii sunt vehiculate în organism de la locul de captare (plămânii) până la locul de utilizare (celulele), prin sânge. Există 2 forme de vehiculare ale gazelor în sânge, forma disociată și forma combinată:

Volumul de gaz disociat în plasma sanguină este direct proporțional cu presiunea de disociere: cu cât presiunea gazului este mai crescută, cu atât cantitatea de gaz disociată este mai importantă. Anumite substanțe vehiculate de sânge au proprietatea chimică de a forma o combinație reversibilă cu gazele respiratorii. Presiunea parțială a unui gaz condiționează uneori disocierea sa în ser, precum și combinația sa cu anumite substanțe din sânge. Presiunea parțială a unui compus dintr-un amestec gazos (deoarece acel gaz constituie o parte a amestecului) este presiunea pe care ar exercita-o acel gaz dacă ar ocupa el singur tot volumul ocupat de amestecul respectiv. Se exprimă în mmHg.

Transportul oxigenului

Oxigenul este transportat de sânge sub două forme diferite:

- 3% este disociată în plasma sanguină, doar această fracțiune disociată a oxigenului poate fi utilizată în mod direct de celule.
- 97%: în combinație cu Hb

Hb conține atomii de Fe^{2+} cu care se combină oxigenul pentru a putea fi vehiculat de globulele roșii.

Asociația oxigen+hemoglobină constituie oxihemoglobina, o combinație reversibilă, oxihemoglobina se poate scinda în hemoglobină și oxigen liber. Oxihemoglobina nu este direct utilizată de către celule, fiind

doar o formă de stocaj și de transport a oxigenului în sânge. Cantitatea de oxigen legată de hemoglobină este în echilibru cu cantitatea disociată în plasmă. Astfel, când această ultimă cantitate este diminuată de consumul celulelor, hemoglobina eliberează oxigenul care va disocia în plasmă, putând fi astfel utilizat de către celule.

Transportul gazului carbonic

Gazul carbonic este transportat de sânge sub trei forme diferite:

- 5% este disociată în plasmă. Această parte joacă un rol funcțional extrem de important, ca și în cazul oxigenului disociat;
- 25% este combinată cu hemoglobina, rezultând carbohemoglobina, combinație reversibilă;
- 70% este fixată sub formă de bicarbonați (carbonați + gaz carbonic = bicarbonați) în plasmă, și de asemenea și în hematii ce asigură reglarea echilibrului acido-bazic.

La fel ca și în cazul oxigenului, există un echilibru între aceste forme diferite și mediul ambiant, factorul esențial al acestui echilibru fiind presiunea parțială de CO₂.

3.2.4. Schimburile gazoase la nivel celular

Sângele capilar este bogat în oxigen, astfel că celula este săracă în oxigen, deoarece l-a consumat în vederea realizării metabolismului. Dată fiind această diferență de presiune, fenomenul de difuziune va determina trecerea oxigenului din sânge spre celulă. Această scădere a oxigenului disociat va produce eliberarea oxigenului din hemoglobină.

În cazul gazului carbonic, pasajul se realizează în sens invers, către sânge, care este mult mai sărac în gaz carbonic decât citoplasma celulară. Sângele se va întoarce astfel în plămâni încărcat în gaz carbonic și sărac în oxigen.

În repaus, Ventilatia/minut = 6 l/min și frecvența respiratorie, 12 c/min

3.2.5. Reglarea respirației

Ritmul respirației este programat de centri nervosi situați în bulbul rahidian. Influxurile parcurg nervii intercostali și frenici, care stimulează diafragma și mușchii intercostali. Centrii respiratori funcționează automat, fără concursul activității voluntare (această caracteristică este demonstrată de respirația din timpul somnului), în mod periodic sunt

trimise influxuri mușchilor inspiratori, via nervii respirației, într-un ritm în medie de 16-18, inspirul și expirul durând în total aproape 5 secunde respirații/minut. Acțiunea voluntară intervine doar în cazul mișcărilor de inspir și expir forțate. Respirația este un act spontan, complex, ale cărui ritm și amplitudine pot fi modificate de diferite elemente exterioare (boala, alcool, somnifere) care inhiba neuronii implicați.

Controlul voluntar, emoțiile, modificările pH-lui și ale concentrațiilor de CO₂ și O₂, întinderea plămânilor, stimuli precum atingerea, temperatura, și durerea pot determina modificări la nivelul centrului respirator, modificând astfel respirația.

3.3 Patologia aparatului respirator

3.3.1 Dispneea

Reprezintă dificultatea de a respira. Spre deosebire de respirația normală, care este involuntară, respirația dispneică este conștientă, voluntară. Bolnavul resimte o „sete de aer”. Cu alte cuvinte, bolnavul dispneic simte pe de o parte necesitatea de a respira, iar pe de altă parte percepe efortul respirator pe care-l face este insuficient.

Dupa circumstanțele de apariție se deosebesc:

- dispneea permanentă (insuficiența cardiacă avansată, pneumotorax),
- dispneea de efort (procese pleuro-pulmonare care scad ventilația pulmonară, insuficiența cardiacă),
- dispneea de decubit (bolnavul nu poate sta culcat, ci în poziție semisezindă)
- dispneea paroxistică, întâlnită în astmul bronșic și în insuficiența ventriculului stâng (astmul cardiac și edemul pulmonar acut).

După timpul respirației care este tulburat, se întâlnesc:

- dispneea inspiratorie (edem al glotei, corp strain in laringe),
- dispneea expiratorie (astmul bronșic și emfizemul pulmonar)
- dispneea mixtă, în care dificultatea interesează atât inspirația cât și expirația și care se întâlnește atât în pleureziile cu lichid mult, cât și în pneumonia masivă.

În practica curentă, dispneea este expresia unei afecțiuni a aparatului respirator sau cardio-vascular.

3.3.2 Tusea

Tusea este un act reflex sau voluntar, care are drept rezultat expulzarea violentă a aerului și în unele cazuri a corpurilor străine din căile respiratorii.

Actul tusei cuprinde

- faza inspiratorie, în care aerul pătrunde în plămâni
- faza de compresiune, prin închiderea glotei
- faza de bruscă expulzie a aerului prin contracția mușchilor abdominali, ridicarea violentă a diafragmului și deschiderea forțată a glotei; odată cu coloana de aer, sunt proiectate în afară și expectorația, mucozitaților sau corpurilor străine.

Tusea poate fi *uscată, fără expectorație* (pleurite, faza inițială a bronșitelor acute sau a tuberculozei pulmonare) sau *umedă, urmată de expectorație* (semnul unui proces bronșic sau parenchimatous pulmonar: bronșita acută sau cronică, pneumonie, etc).

Tusea seacă este vătămătoare, deoarece poate răspândi infecția, poate epuiza cordul drept și tulbura somnul; de aceea trebuie combătută.

Dupa etiologie, tusea poate fi:

- faringiană (faringite acute și cronice),
- laringiană (laringite sau tumori laringiene),
- bronșică (bronșite, cancer bronșic),
- pulmonară (pneumopatii acute sau cronice),
- pleurală (pleurite),
- mediastinală (tumori, insuficiență cardiacă, pericardite).

3.3.3 Hemoptizia

Hemoptizia reprezintă eliminarea pe gura a unei cantități de sânge provenind din căile aeriene inferioare. Când sângele provine de la nivelul rinofaringelui avem epistaxis. Proveniența sângelui de la nivelul gingiilor se numește gingivoragie iar de la nivelul stomacului hematemeza.

Hematemeza are unele caractere particulare, apare în timpul unui efort de vărsătură, sangele este în general mai abundent, neacerat, mai închis la culoare, amestecat cu cheaguri de sânge și uneori, cu alimente. Începe și se termină de obicei brusc. În orele următoare bolnavul are deseori dureri, a doua zi prezintă melenă (scaun negru, moale și lucios).

În unele cazuri diagnosticul este dificil, cum ar fi în cazul unei tuse reflexe care însoțește hematemeza, sau a unei tuse emetizante însoțite de hemoptizie.

Hemoptizia poate apărea pe neașteptate, dar de obicei este precedată de prodrome, senzație de căldură retrosternală, gust ușor metallic, sărat, stare de teamă, gâdilitură laringiană, care precedă imediat tusea. Eliminarea sângelui este bruscă. Bolnavul prezintă o criză de tuse, în cursul căreia elimină sânge curat, roșu-viu, aerat, spumos, cantitatea variind între 100 și 300 ml. Semnele generale constau în paloare, transpirație, dispnee, tahicardie.

Cauzele hemoptiziei pot fi multiple, dar șase domină prin frecvență:

- tuberculoza pulmonară
- cancerul bronșic
- dilatația bronhiilor
- chisturile aeriene
- stenoza mitrală
- infarctul pulmonar

Celelalte cauze, deși numeroase, sunt rare:

- sindroame hemoragice
- tumori benigne
- astm
- bronșite alergice
- traumatisme toracice.

3.3.4 Infecțiile respiratorii

Infecțiile căilor respiratorii superioare sunt reprezentate de:

- rinită
- faringo-amigdalită
- sinuzită
- otită

Infecțiile căilor respiratorii inferioare

- bronșită
- pneumonie

Ele sunt afecțiunile infecțioase cele mai frecvente, având o incidență maximă în cadrul colectivităților, în special în lunile de iarnă.

Infecțiile căilor respiratorii superioare

Rinita se caracterizează prin inflamație, hipersecreție și rinoree (scurgere de lichid provenind din fosele nazale sau din sinusuri) ce afectează mucoasele foselor nazale și ale căilor respiratorii superioare.

Rinita virală este produsă de viruși cu o durată de 3-4 zile până la vindecarea spontană, având riscul complicațiilor în cazul suprainfecției bacteriene, cu o sinuzită, bronșită (în special în cazul copiilor). Tratamentul este simptomatic cu antipiretice, vasoconstrictoare locale (diminuarea calibrului vaselor sanguine, și deci a inflamației), Antibioticele fiind contraindicate.

Rinitele alergice sunt produse de agenți alergeni ca polenul, acarienii (praful de casă), părul animalelor (în special cel de pisică), mucegaiurile. Rinita alergică reprezintă factor de risc pentru astm, studiile au demonstrat că majoritatea persoanelor care suferă de rinită prezintă de asemenea o hiperreactivitate bronșică nespecifică, deci o susceptibilitate astmatică.

Faringita sau faringo-amigdalita este inflamația acută a faringelui și a țesuturilor limfoide înconjurătoare, de origine: infecțioasă (infecția bacteriană/virală) sau neinfecțioasă (alergie, substanțe iritante, sinuzite). Principala bacterie implicată este Streptococul beta hemolitic grup A. Infecția determinată de acest streptococ este singura care necesită instaurarea antibioterapiei. Penicilina este antibioticul de elecție, iar în cazul alergiei la penicilină este indicată utilizarea unui macrolid. Complicațiile faringitei streptococice sunt: infecțioase (amigdalită/flegmon periamigdalian, sinuzită, otită) sau neinfecțioase (reumatism articular acut și glomerulonefrită acută).

Sinuzita acută este inflamația sinusurilor perinazale de origine: infecțioasă (virală, bacteriană, fungică) sau neinfecțioasă (reacții alergice). Cele mai frecvente sunt sinuzitele bacteriene care rezultă cel mai adesea în urma unei infecții primare de origine virală. Antibioticele sunt indicate doar în cazul suspiciunii de sinuzită acută bacteriană: de primă intenție sunt amoxicilina, cefuroximul și cotrimaxozolul (10-14 zile).

Complicația majoră a sinuzitei acute este sinuzita cronică, complicație ce poate să apară fie în condițiile unui tratament incorect, fie în cazul pacienților care nu răspund la tratament. Tratamentul constă în administrarea decongestionantelor, analgezicelor, corticosteroizilor și antibioticelor.

Otita medie acută reprezintă o infecție acută, bacteriană sau virală, a mucoasei cavitațiilor urechii medii, în general secundară unei infecții a tractului respirator superior. După rinofaringită, este cea mai frecventă

infecție din sfera ORL la copii, mai ales la cei de până la 3 ani. Etiologia bacteriană este cea mai frecventă, bacteriile implicate fiind aceleași ca și în cazul sinuzitei. În majoritatea cazurilor, evoluția naturală a unei otite medii este spre vindecare spontană. Antibioterapia este inițiată doar în cazul copiilor până la 6 luni, antibioticul de primă intenție fiind amoxicilina.

Infecțiile căilor respiratorii inferioare

Bronșita acută este inflamația acută a arborelui traheobronșic, de origine: infecțioasă (cel mai frecvent virală) sau neinfecțioasă/iritativă (provocată de deșeuri minerale și vegetale, poluanți, solvanți organici volatili, fumatul).

În cea mai mare parte a cazurilor, bronșita acută virală este consecința unei rinite, rinofaringitei, sau unei gripei.

Patogenia bronșitelor acute virale nu este pe deplin elucidată. Virușii infectează și alterează epiteliul respirator, provocând eliberarea citokinelor proinflamatorii, care cresc producția de secreții și diminuează clearance-ul mucociliar. În cea mai mare parte a cazurilor, cu sau fără tratament simptomatic, vindecarea bronșitei acute este spontană.

Tratamentul simptomatic constă în analgezice și antipiretice, antitusive sau expectorante (în funcție de tipul tusei), repaus la pat, fluide. În cazul adulților cu bronșită acută, antibioterapia nu este justificată.

Pneumopatiile sunt afecțiuni inflamatorii/infecțioase ale structurilor pulmonare profunde (acini și alveole). Majoritatea au origine bacteriană produsă de agenții patogeni, în principal *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*.

Infecția poate fi:

- pur alveolară: pneumonia lobară francă (etiologie bacteriană)
- interstițială: pneumonia interstițială (etiologie virală)
- bronșică și alveolară: bronhopneumonie (etiologie bacteriană).

Trebuie instaurat imediat un tratament antibiotic empiric –c u reevaluare după 48-72h. Amoxicilina (+/- acidul clavulanic) este antibioticul de primă intenție. Vaccinurile anti-pneumococice și anti-gripale reprezintă măsurile de prevenție, a căror eficacitate este maximă în cazul pacienților cu risc crescut.

3.3.5 Astmul bronșic

Este o afecțiune inflamatorie cronică a bronșiilor mici și mijlocii, caracterizată printr-o hiperreactivitate nespecifică a căilor aeriene, datorită: contracției musculaturii netede bronșiolare, edemului mucoasei bronșiolelor și hipersecreției de mucus vâscos și aderent, cu obstrucția reversibilă, tranzitorie (în crize paroxistice).

Astmul extrinsec (alergic)

Este întâlnit cu preponderență la copii și tineri, fiind declanșat de alergia împotriva antigenelor respiratorii, Ag de inhalatie/alergeni, deoarece induce o reacție de hipersensibilitate alergică provocată de pulberi vegetale (polenuri) și animale (păr, pene). În cursul primului contact, alergenii (transportați de aer) ajung la plămâni unde are loc o sinteză de Ac specifici și anume IgE. IgE se fixează pe celulele mucoasei bronșice, numite mastocite, și pe omologii lor circulanți, numiți granulocite bazofile, pe care le sensibilizează. În urma unui nou contact cu același alergen, are loc reacția Ag-Ac la nivelul membranei mastocitelor, ceea ce va provoca degranularea rapidă a mastocitelor cu eliberarea celor două tipuri de mediatori ai inflamației acute.

Mediatorii sunt responsabili de două tipuri de răspunsuri inflamatorii:

- Răspunsul imediat (criza de astm) cu obstrucție acută, vasodilatație și creșterea permeabilității capilarelor, cu edemul pereților bronșici, hipersecreția de mucus vâscos și aderent și bronhoospasm.

Criza de astm se manifestă prin următoarele simptome:

- dispnee expiratorie
 - wheezing
 - tuse
 - expectorație
- Răspunsul tardiv (între crize), obstrucția cronică a căilor aeriene produsă de un infiltrat inflamator compus din celule inflamatorii (eozinofile, neutrofile, monocite) atașate de pereții arieri prin intermediul factorilor chemotactici (ECF, NCF).

În acest proces inflamator cronic sunt implicate de asemenea terminațiile nervoase. Rezultatul este o hiperreactivitate bronșică un răspuns exagerat al musculaturii netede bronșiolare la acțiunea unor agenți iritanți nespecifici. În condițiile în care procesul se cronicizează, apare

hipertrofia și fibroza musculaturii netede a pereților bronșiolari, iar obstrucția tranzitorie funcțională devine obstrucție permanentă organică.

Astmul intrinsec (idiosincrazic)

Este întâlnit cu preponderență la adulți. Idiosincrazia reprezintă răspunsul exagerat la acțiunea unor factori nespecifici, aflați în concentrație foarte scăzută cum sunt:

- poluanții atmosferici (gazele iritante precum: SO₂, NO₂, benzen)
- infecțiile (în special cele virale)
- medicamentele (aspirina, betablocantele)
- efortul fizic
- fumatul,
- stresul psihic
- aerul rece

Acești factori (numiți nespecifici) NU declanșează sinteza de anticorpi, cu alte cuvinte NU vor induce un sindrom alergic, ci o degranulare directă (fără intervenția Ig) a mastocitelor și bazofilelor, cu aceleași consecințe fiziopatologice (răspunsul imediat și tardiv).

În timpul crizei de astm, aerul se acumulează în plămâni, determinând creșterea volumului rezidual, ceea ce va duce la umflarea alveolelor, proces numit hiperinflație pulmonară și hipoxie consecutive. Hipoxia alveolelor hipoventilate va declanșa două mecanisme compensatorii:

- hiperventilație reflexă (bolnavul respiră repede și superficial). Gazul carbonic se elimină în cantități mai mari, ceea ce va duce la apariția hipocapniei și alcalozei respiratorii
- vasoconstricție reflexă cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare, rezultatul pe termen lung este supraîncărcarea barometrică a ventriculului drept și insuficiență cardiacă dreaptă.

Principii terapeutice

Comparații de medicamente prin inhalație, pentru a crește efectele locale și a preveni efectele secundare generale fiind utilizate:

- Bronhodilatatoarele:
 - Beta2 simpaticomimeticele (salbutamol, salmeterol, fenoterol, terbutalina), cele mai puternice bronhodilatatoare.

- Teofilina, bronhodilatator puternic cu acțiune antiinflamatorie.
- Parasimpatoliticele de sinteză (bromura de ipratropium, oxitropiu, tiotropiu) sunt bronhodilatatoare mai puțin puternice și mai lente decât precedentele.
- Antiinflamatoarele
- Corticoizii sub formă inhalatorie și în doze mari (1000-2000 $\mu\text{g}/\text{zi}$) având un progres major în tratamentul astmului, permițând ameliorarea relativ rapidă a acestuia, în 2-3 săptămâni.
- Inhibitori ai degranulării mastocitare (mastocitele conțin substanțe proinflamatorii care sunt eliberate când mastocitele se degranulează): cromoglicatul de sodiu, nedocromil.
- Antagoniștii receptorilor pentru leucotriene (sufixul «lukast »): montelukast, zafirlukast reprezintă noua clasă de medicamente în tratamentul astmului ce se opun efectelor leucotrienelor, care reprezintă bronhoconstrictoarele majore.

3.3.6 Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO)

Este o afecțiune ce grupează 2 entități clinice, bronșita cronică și emfizemul pulmonar.

Boala se prezintă sub forma unor pusee regulate (exacerbări) care nu sunt urmate de o recuperare completă a funcției respiratorii.

Bronșita cronică este definită prin tuse productivă cel puțin 3 luni pe an, cel puțin doi ani consecutivi, în absența oricărei afecțiuni bronhopulmonare.

Clasificare:

Bronșita cronică simplă (neobstructivă) influențează bronhiile mijlocii și trunchiurile mari (obstr. centrală), cu expectorație mucoasă sau purulentă, cu absența tulburărilor respiratorii.

Bronșita cronică obstructivă, corespunde leziunilor ireversibile, în special la nivelul bronhiolilor periferice (obstrucție distală) cu sindrom obstructiv și perturbări ale schimburilor gazoase. În 10-15 ani poate duce la instalarea insuficienței respiratorii.

Etiopatogenie:

Factori de risc:

- fumul de țigară
- poluanți urbani, profesionali, domestici
- infecții respiratorii repetitive

Emfizemul pulmonar reprezintă distensia anormală și permanentă a spațiilor aeriene distale a bronhiolilor terminale, cu ruptura pereților alveolari.

Clasificare:

- Emfizemul centrolobular (centroacinar):
 - leziunile (dilatate și distrucție) afectează regiunea centrală a acinilor (bronhiolile respiratorii), astfel că regiunile periferice (alveolele și rețeaua de capilare perialveolare) sunt indemne.
 - este un stadiu evolutiv al unei bronșite cronice obstructive în cazul marilor fumători.
- Emfizemul panlobular (panacinar):
 - distensia și distrucția uniformă a bronhiolilor respiratorii, a canalelor alveolare, a alveolelor și a capilarelor perialveolare
 - asociată fie cu îmbătrânirea (odată cu înaintarea în vârstă scade forța de retracție pulmonară), fie cu carența de $\alpha 1$ -antitripsină.

Patogenie

Se datorează dezechilibrului dintre creșterea activității proteolitice a elastazei (enzimă eliberată de neutrofile și macrofageși determinată de tabagismul cronic) și/sau diminuarea activității $\alpha 1$ antitripsinei (antienzimă care neutralizează elastaza leucocitară, produsă de tabagism sau de deficitului genetic de $\alpha 1$ -antitripsină). Scăderea inhibării proteazelor va determina distrugerea țesutului conjunctiv și elastic pulmonar.

3.4 Echilibrul acido-bazic

Echilibrul acido-bazic este determinat de concentrația ionilor de hidrogen. În vederea realizării homeostaziei, trebuie să existe o balanță între producerea internă a ionilor de hidrogen și eliminarea acestora din organism. Concentrația ionilor de hidrogen este exprimată cu ajutorul unei scale logaritmice, utilizând unități de pH, pH-ul fiind logaritmul negativ al concentrației ionilor de H^+ .

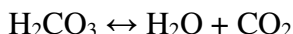
Menținerea normală a pH-lui mediului intern este esențială pentru desfășurarea proceselor metabolice celulare, menținerea excitabilității celulare, funcționarea sistemelor enzimatice și a reacțiilor chimice.

Homeostazia pH-lui se realizează prin mecanisme rapide și de scurtă durată, cum sunt sistemele tampon, și mecanisme lente și de lungă durată, cum sunt mecanisme de compensare pulmonare și renale, care au rolul de a readuce sistemele tampon la starea inițială.

Principalul sistem tampon al sângelui, cel care predomină din punct de vedere cantitativ și determină pH-ul mediului intern, este sistemul *bicarbonat/acid carbonic*.

Bicarbonatul este factorul metabolic; concentrația sa este determinată de reabsorbția și generarea renală de HCO_3^- . Tulburările acido-bazice determinate de modificarea primară a bicarbonatului sunt acidoze și alcaloze metabolice.

Acidul carbonic este factorul respirator, acesta disociază la nivelul plămânilor în apă și CO_2 .



Astfel, concentrația sa este determinată de pCO_2 din alveole: $\alpha \times \text{PaCO}_2 = 0,03 \times 40 = 1,2 \text{ mEq/l}$ ($\alpha = \text{ct}$ de solubilitate a gazului carbonic). Tulburările determinate de modificarea primară a acidului carbonic sunt acidoze și alcaloze respiratorii.

Echilibrul acestui sistem tampon se exprimă prin ecuația Henderson-Hasselbach: $\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$

- $\text{pka} =$ constanta de disociație a acidului carbonic: 6,1
- $\text{HCO}_3^- =$ concentrația plasmatică de bicarbonat: 24 mEq/l
- $\text{H}_2\text{CO}_3 =$ concentrația plasmatică de acid carbonic: 1,2mEq/l.

1. Acidoza metabolică

- scăderea primară a $\text{HCO}_3^- \rightarrow \downarrow$ raportul $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \downarrow \text{pH}$
- cauze: cetoacidoza diabetică, din inaniție, alcoolică, acidoza lactică, acidoze toxice (cu metanol, salicilați), acidoza din insuficiența renală acută sau cronică
- compensare: creșterea ratei respiratorii de la nivelul plămânilor (hiperventilație alveolară)

2. Alcaloza metabolică

- creșterea primară a $\text{HCO}_3^- \rightarrow \uparrow$ raportul $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \uparrow \text{pH}$
- cauze: ingestia de substanțe alcaline (bicarbonat de sodiu), pierderea de H^+ în cursul vărsăturilor, posthipercapnee
- compensare: scăderea ratei respiratorii la nivelul plămânilor (hipoventilație alveolară)

3 Acidoza respiratorie

- creșterea primară a $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \downarrow$ raportul $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \downarrow \text{pH}$
- poate fi acută și cronică
- cauze: emfizem, bronșită cronică, astm bronșic, sufocarea
- compensare: conservarea ionilor de bicarbonat și creșterea excreției nete de acizi, la nivel renal

4. Alcaloza respiratorie

- scăderea primară a $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \uparrow$ raportul $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \uparrow \text{pH}$
- poate fi acută și cronică
- cauze: efort fizic, sarcină, anestezice, stări febrile, encefalită
- compensare: excreția crescută a ionilor de bicarbonat la nivel renal.

4. SISTEMUL DIGESTIV

Sistemul digestiv este alcătuit din tubul digestiv (cavitatea bucală, faringele, esofagul, stomacul, intestinul subțire și intestinul gros) și glandele anexe (glandele salivare, vezica biliară, ficatul și pancreasul).

Structura generală

Pe toată lungimea sa, de la faringe până la canalul anal, structura peretului tubului digestiv este reprezentată de 4 straturi principale, cu mențiunea că fiecare segment în parte prezintă în plus anumite proprietăți caracteristice funcției pe care o îndeplinește. Astfel, de la interior, dinspre lumenul tubului, către exterior, se disting:

- mucoasa, ale cărei roluri sunt absorbția și secreția
- submucoasa, care conține vase de sânge, plexuri nervoase și formațiunile limfoide
- musculara care este responsabilă de peristaltism, asigurându-se astfel progresia bolului alimentar
- seroasa

Inervația

Inervația aparatului digestiv este asigurată de sistemul nervos vegetativ (autonom), această inervație reglează secreția glandulară, vasodilatația și vasoconstricția, precum și motilitatea fibrelor musculare netede:

- fibrele simpatice (adrenergice) diminuează secrețiile digestive și motilitatea;
- fibrele parasimpatice (colinerge) le stimulează.

Funcții generale

1. Rolul esențial al aparatului digestiv este funcția digestivă care cuprinde 4 procese:

- ingestia alimentelor
- digestia care cuprinde (i) digestia mecanică prin procesul de masticatie și (ii) transformarea chimică a moleculelor mari în molecule mai mici, prin intermediul enzimelor prezente în secrețiile digestive;

- absorbția principiilor alimentare în circulația sanguină și limfatică
- eliminarea deșeurilor

2. Funcția de apărare a organismului, prin intermediul structurilor limfoide diseminate pe toată lungimea peretelui tubului digestiv, sunt sub formă de infiltrat limfocitar difuz și foliculi limfoizi organizați în amigdalele din cavitatea bucală sau în plăcile Peyer din ileon și apendice.

3. Funcția endocrină, prin celulele care secretă hormoni: izolați și diseminați în peretele tubului digestiv sau regrupați în insule în pancreasul endocrin.

4.1 Anatomie generală

Cavitatea bucală

Procesul de digestie începe în cavitatea bucală. Rolul cavității bucale este dublu în primul rând ingestia alimentelor prin intermediul gurii și prepararea alimentelor pentru digestie, cu ajutorul a două procese concomitente și anume mărunțirea alimentelor prin masticăție dentară și amestecarea fragmentelor masticate cu saliva secretată de glandele salivare. Aceste procese determină transformarea bucăților alimentare într-o masă păstoasă, numită bol alimentar. Deschiderea anterioară se cheamă orificiu bucal. Se continuă cu orofaringele. Saliva este secretată de glandele salivare: submaxilare, sublinguale și parotide. Glandele anexe ale cavității bucale ce se termină fiecare printr-un canal excretor.

Saliva este o secreție apoasă (99% apă) ce conține mucus, săruri minerale (în special săruri de calciu, care duc la formarea tartrului și a plăcii dentare) și enzime, cea mai importantă fiind amilaza salivară. Saliva are mai multe roluri:

- un rol digestiv care constă în lubrefierea alimentelor, care favorizează de asemenea masticăția și deglutiția și hidroliza pațială a glucidelor alimentare de către amilaza salivară care scindează amidonul pentru a-l transforma în maltoză;
- roluri nedigestive: rol de umidifiere permanentă a mucoasei bucale, rol antiseptic prin intermediul lizozimului, enzimă antibacteriană (în special în ceea ce privește cariile dentare).

Secreția de salivă este abundentă (1-1,5 l/zi) și este reabsorbită în întregime în intestine, sub controlul SNV prin fibrele parasimpatice avînd o secreție abundentă de salivă apoasă și prin fibrele simpatice cu o salivă mai puțin abundentă și densă, bogată în mucină.

Esofagul

Leagă faringele de stomac fiind situate în spatele traheei. Străbate mediastinul și pătrunde prin orificiul diafragmatic în stomac. La intrarea în stomac se află orificiului cardia. Esofagul are un rol fundamental în procesul de deglutiție:

- un rol pasiv în pasajul lichidelor (sub efectul gravitației)
- un rol activ în ceea ce privește alimentele solide, prin intermediul mișcărilor peristaltice (undele de contracție ale fibrelor musculare netede ale pereților esofagieni).

Deglutiția este un act reflex care conține un ansamblu de fenomene ce permit pasajul bolului alimentar din cavitatea bucală în cavitatea gastrică.

Timul buco-faringian (voluntar) este inițiat de plasarea bolului alimentar la nivelul limbii, ridicarea limbii și propulsarea bolului în faringe. Simultan, respirația este inhibată, iar glota se închide pentru a împiedica intrarea bolului alimentar în arborele respirator.

Timul esofagian (involuntar) începe prin relaxarea sfîcterului esofagian superior. Bolul alimentar este condus din faringe până în stomac, trecând prin esofag, prin intermediul undelor peristaltice. În momentul în care bolul alimentar ajunge la nivelul cardiei, aceasta se deschide pentru a permite trecerea bolului în stomac.

În starea de repaus, între mese, încetează mișcărilor peristaltice de la nivelul esofagului. Acesta este închis la ambele extremități, prin contracția celor două sfîctere esofagiene care împiedică refluxul lichidului acid din stomac în esofag, a cărei mucoasă nu ar suporta această aciditate (stomacul este în mod natural protejat de aciditatea sucului gastric).

Stomacul

Stomacul este un depozit pentru hrană. Aici începe descompunerea chimică a proteinelor, iar hrana este transformată într-o pastă numită chim

gastric. Este situate în cadranul superior stâng al cavității peritoneale, aproape ascuns de ficat și diafragm. Când este gol, stomacul este colapsat și prezintă niște cute mari numite pliuri.

Din punct de vedere anatomic, stomacul prezintă trei părți (fundul/fornix, corpul și antrul), 2 curburi și două orificii (superior-cardia și inferior-pilor).

Funcțiile fiziologice ale stomacului sunt:

- rol de rezervor, destinat stocării provizorii (2-3 ore în medie) a alimentelor ingurgitate
- rol de uzină chimică, datorită faptului că secreția gastrică acționează asupra alimentelor printr-o serie de transformări fizico-chimice
- rol mecanic de malaxor, datorită motricității gastrice; astfel, malaxorul gastric transformă alimentele ingerate într-o pastă lichidă, numită chim gastric, în care moleculele alimentare se găsesc în soluție sau în suspensie. Chimul gastric trece în duoden, traversând pilorul, și de aici, în restul intestinului subțire.

Stomacul este structurat în mai multe straturi:

- mucoasa este în contact cu lumenul gastric. Este formată dintr-un strat unic celular sau epiteliul gastric, ce captusește un tesut conjunctiv numit corionul. Epiteliul gastric se invaginează în corion. Celulele epiteliale sunt responsabile de secreția sucului gastric.
- Submucoasa formată din tesut conjunctiv
- Musculara alcătuită din tesut muscular cu rol de a amesteca și propulsează alimentele în stomac
- Seroasa compusă din tesut conjunctiv cu rol protector.

Structura mucoasei gastrice cuprinde celulele epiteliale care secretă mucus și celulele principale responsabile de producția de pepsinogen care va fi activat în pepsină (principala enzimă proteolitică care scindează proteinele în polipeptide).

Mucoasa gastrică este alcătuită din:

- celulele parietale secretă: HCl care asigură dezagregarea chimică a alimentelor, pregătindu-le pentru digestia proteică, Ioni de H⁺ și

Cl- sunt secretați separate, factorul intrinsec (GP necesară absorbției vit. B12 la nivelul ileonului). Absența FI, remarcată cel mai adesea în gastrita atrofică (lipsa de celule principale și parietale) antrenează anemia Biermer, deoarece vitamina B12 este indispensabilă în formarea globulelor roșii.

- celulele endocrine secretante de hormoni polipeptidici, cu rol primordial în activitatea gastrică.

Mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice protejată împotriva efectului caustic al propriei secreții prin:

- tunică densă de mucus care acoperă suprafața gastrică, protejând mucoasa împotriva acțiunii HCl și împiedicând autodigestia celulară de către enzimele digestive;
- epiteliu care secretă ioni de HCO_3^- care vor difuza la nivelul mucusului, unde vor tampona ionii de H^+ (prostaglandinele constituie un important stimulent al acestei secreții alcaline);
- prezența joncțiunilor strânse între celule, împiedicându-se astfel penetrarea sucului gastric în peretele gastric;
- reînnoirea rapidă celulară datorită capacității crescute de diviziune a celulelor;
- bună irigație sanguină a mucoasei (sângele transportă rapid ionii de H^+ sau furnizează aportul de ioni de HCO_3^-).

Stomacul prezintă două tipuri de secreții:

1. Secreția exocrină: produsul de secreție este deversat direct în cavitatea gastrică, unde acționează asupra conținutului alimentar, sub formă de suc gastric. Sucul gastric, este alcătuit din: apă, electroliți (clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu), HCl, pepsină și mucus. Prezintă un pH foarte acid 1,5-3,5.

2. Secreția endocrină este reprezentată de hormoni care sunt deversați în sânge, și prin intermediul sângelui vor acționa asupra organelor țintă. Principalul hormon gastric este gastrina secretată de celulele G din regiunea antro-pilorică. Deversată în sânge, gastrina se fixează pe receptorii specifici ai celulelor parietale și stimulează secreția de HCl. În plus, gastrina stimulează secreția pancreatică și biliară și favorizează motricitatea gastrică și intestinală.

Secreția gastrică se află sub dependență neuro-hormonală. Ea conține în 3 faze:

- **Faza cefalică:** este declanșată de miros, văz sau gândul la alimente, de prezența acestora în cavitatea bucală și de senzația de foame. Aceste excitații provoacă stimularea vagală: acetilcolina eliberată de nervul vag sau de nervii intramurali activează secreția acidă: direct, via receptorii M1 muscarinici de pe suprafața celulelor parietale care secretă HCl și indirect, via celulele H care secretă histamina. La rândul ei, histamina eliberată în sânge se fixează pe receptorii H2 histaminici de pe suprafața celulelor parietale. Celulele G care secretă gastrina, ea fixându-se pe receptorii de pe membrana celulelor parietale. Cele două (histamina și gastrina) stimulează astfel secreția acidă.
- **Faza gastrică:** este declanșată de contactul conținutului gastric cu partea inferioară a stomacului (regiunea antro-pilorică). Această excitație declanșează secreția de gastrină. La acest nivel, gastrina provoacă în mod direct dar și indirect (prin amplificarea activității vagale) creșterea secreției sucului gastric.
- **Faza intestinală:** intrarea în duoden a chimului gastric care are un pH scăzut, precum și prezența grăsimilor din chim, vor inhiba secreția gastrică prin eliberarea diferiților hormoni duodenali (ca secretina).

Intestinul subțire

Este un conduct care se întinde de la nivelul sfincterului piloric până la nivelul valvei ileocecale având lungimea de 4-6 m, fiind cea mai lungă porțiune a tubului digestiv. Este format din 3 subdiviziuni, duodenul, jejunul și ileonul. Digestia și absorbția sunt favorizate de amplificarea considerabilă a suprafeței de schimb dintre mediul extern și cel intern, datorită: lungimii considerabile a intestinului subțire pliat în anse intestinale și datorită prezenței vilozităților intestinale care câpтуșesc suprafața internă a întregului intestin (numeroși saci minusculi sub forma unor degete de mânășă, având o grosime de aproximativ 1mm).

Duodenul este segmentul inițial, porțiunea fixă a intestinului subțire. În porțiunea sa medie există ampula lui Vater, care reprezintă locul

unde se deschid canalul coledoc (prin care se varsă bila în duoden) și canalul pancreatic Wirsung (prin care se varsă sucul pancreatic în duoden) la nivelul unui orificiu delimitat de sfincterul Oddi. Duodenul are o lungime scurtă, astfel că traversarea sa este extrem de rapidă, alimentele neavând timpul necesar pentru a fi supuse unor procese chimice importante. Din contră, la o singură trecere vor declanșa secreția hormonală necesară preparării alimentelor de către principalele secreții ale glandelor anexe: bila (produsă de ficat) și sucul pancreatic (produsă de pancreas).

Jejuno-ileonul este porțiunea mobilă pliată în aproximativ 15 anse intestinale în cavitatea abdominală. Este porțiunea lungă a intestinului subțire, traversarea sa este lentă (în 3-4 ore), alimentele pregătite de secrețiile pancreatico-biliare având astfel timpul necesar pentru a fi supuse unor modificări importante (fragmentarea în elemente mai simple) și mai ales procesului de absorbție intestinală, proces în urma căruia sunt păstrate elementele necesare organismului.

La nivelul intestinului subțire, asupra chimului gastric acționează suc pancreatic, bila și suc intestinal, care continuă procesele de digestie inițiate de salivă și suc gastric, rezultatul fiind transformarea chimului gastric în chil intestinal:

- (i) alimentele sunt degradate în compuși mai mici, astfel că elementele nutritive sau metaboliții vor putea depăși bariera intestinală și vor trece în circulația sanguină și limfatică;
- (ii) reziduurile nedigerate vor rămâne în lumenul intestinal, constituind materiile fecale.

De-a lungul întregului tub digestiv, vom distinge pentru fiecare segment în parte, cele două acțiuni fundamentale ale intestinului:

- motricitatea sau peristaltismul, care permite progresia alimentelor
- secreția glandulară, care acționează asupra alimentelor pentru a continua procesul de digestie și pentru a extrage substanțele utile organismului.

La nivel duodenal sunt secretați 2 hormoni:

- secretina, care va stimula secreția pancreatică și va inhiba secreția gastrică acidă și

- colecistokinina-pancreozimina (CCK-PZ) secretată prin contracțiile veziculei biliare, eliminându-se astfel bila în duoden prin intermediul canalului coledoc și stimulează secreția pancreatică.

La nivelul jejunu-ileonului, secreția glandulară este reprezentată de către suc intestinal eliberat de enterocite. Sucul intestinal conține apă, bicarbonat și mucină, asigurând un pH bazic necesar activării enzimelor pancreatice.

Digestia intestinală

Prima fază la nivelul duodenului numită faza intraluminală în care acționează enzimele pancreatice și bila, zaharurile sunt transformate în dizaharide, proteinele în peptide mai mici și lipidele în micelii (complexe de monogliceride sau de acizi grași cu sărurile biliare).

A doua fază are loc în jejunu-ileon și anume faza intracelulară realizată cu ajutorul enzimelor secretate de enterocite: dizaharidazele, peptidazele și lipaza. Acum se realizează degradarea completă a alimentelor, generând principiile corespunzătoare: monozaharide, aminoacizi și acizi grași absorbabili.

Absorbția intestinală

Enterocitele, prin intermediul enzimelor pe care le secretă, asigură etapele finale ale digestiei, reprezentând locul de absorbție al elementelor nutritive, apei, sărurilor minerale și vitaminelor.

Absorbția elementelor nutritive debutează în duoden, însă sediul important este reprezentat de jejunu-ileon (la nivelul căruia există o suprafață mai mare de schimburi).

Intestinul gros

Încadrează intestinul subțire din 3 părți și se întinde de la nivelul valvei ileocecale până la canalul anal. Comparativ cu intestinul subțire, diametrul său este mai mare, dar este mai scurt decât acesta.

Funcția sa majoră este de a absorbi apa de la nivelul resturilor nedigerate de hrană, și de a elimina aceste resturi sub formă de fecale semisolide.

Colonul ascendent se află în porțiunea dreaptă a cavității abdominale și face o curbă la dreapta (curbura colică dreaptă), apoi

traversează cavitatea abdominală formând colonul transvers, se îndoaie la nivelul splinei formând curbura colică stângă și coboară în abdomenul stâng formând colonul descendent. În partea inferioară, pătrunde în pelvis unde se transformă în colon sigmoid. Colonul sigmoid se unește cu rectul care se află chiar în fața sacului. Canalul anal este ultimul segment al intestinului gros și începe acolo unde rectul penetrează mușchiul ridicător anal din planșeul pelvic. Canalul anal prezintă un sfincter intern involuntar format din mușchi neted și un sfincter extern voluntar alcătuit din mușchi scheletic.

Procesele de la Nivelul Intestinului Gros:

1) Motricitatea este funcția principală. Există 2 tipuri de mișcări peristaltice:

- mișcări de amestecare necesare omogenizării conținutului intestinal
- mișcări de propulsie importante pentru asigurarea progresiei bolului fecal. Materiile fecale ajung astfel în porțiunea terminală a colonului și vor fi stocate în canalul sigmoid în intervalul dintre procesele de defecație.

2) Funcția digestivă este mai puțin importantă decât cea de la nivelul intestinului subțire. Ea este reprezentată de:

- absorbția apei, prin transformarea reziduurilor alimentare lichide de la nivelul intestinului subțire într-un material semisolid, materii fecale
- digestia este asigurată exclusiv de flora intestinală saprofită fiziologică, responsabilă de, degradarea reziduurilor alimentare, transformarea bilirubinei (pigmentul biliar principal) în stercobilină, pigment care asigură culoarea materiilor fecale și sinteza anumitor vitamine (vitaminele de grup B, vitamina K, acidul folic).

Ficatul

Cea mai mare glandă a corpului formată din 4 lobi, drept, stâng, caudat și pătrat. Vezica biliară se află pe suprafața inferioară a lobului drept hepatic. Datorită poziției sale privilegiate în circulația sanguină primește tot sângele ce provine de la diferitele organe ale tractului digestiv prin

intermediul venei porte astfel ficatul constituie sediul metabolic indispensabil vieții.

Parenchimul hepatic este constituit din unități microscopice, lobulii hepatici (50000), separați prin spații conjunctive, spațiile porte. Lobulul hepatic reprezintă unitatea histologică a ficatului. Lobulul hepatic are formă hexagonală în secțiune transversală:

- hepatocitele, celulele proprii ale ficatului - grupate în lamele concentrice, având ca punct de plecare centrul lobulului ocupat de vena centrolobulară
- capilarele sinusoide sunt cele 2 tipuri de celule: celulele endoteliale și macrofagele (numite celulele Küpffer). Capilarele sinusoide asigură circulația centripetă a sângelui (amestec de sânge din artera hepatică și din vena portă), convergând până la nivelul venei centrolobulare.
- canaliculele biliare nu prezintă pereți proprii. Rolul lor este de a vehicula bila într-o manieră centrifugă, în direcția spațiilor porte, pentru a se vărsa apoi în canalele biliare.

Lobulul hepatic este sediul circulației sanguine și al drenajului continuu și de sens contrar al bilei, indispensabil unei bune funcționări a ficatului.

Ficatul are o dublă vascularizație aferentă, vascularizația nutritivă, asigurată de vena portă (75% din sângele aferent) care vehiculează spre ficat sângele provenit din tubul digestiv, bogat în substanțele nutritive alimentare absorbite și vascularizația funcțională, reprezentată de artera hepatică (25% din sângele aferent), care furnizează oxigenul necesar activităților hepatice multiple. Ficatul este cea mai mare glandă mixtă cu două funcții

- exocrină: deversează în duoden, prin intermediul căilor biliare o secreție continuă, bila.
- endocrină: deversează în sânge produșii metabolici pe care îi elaborează.

Bila părăsește ficatul prin mai multe ducte biliare care se unesc și formează în final canalul hepatic comun care merge spre duoden. Acesta se unește cu canalul cistic care drenează vezica biliară, și formează împreună canalul coledoc care se varsă în duoden. Bila este o soluție alcalină de culoare galben-verzuie, care conține săruri biliare, pigmenți

biliari, colesterol, grăsimi neutre, fosfolipide și electroliți. Dintre acestea, doar sărurile biliare și fosfolipidele sunt implicate în procesul de digestie. Sărurile biliare sunt derivate din colesterol, iar funcția lor majoră este de emulsionare a grăsimilor. Pigmentul biliar major este bilirubina. Vezica biliară este un sac muscular cu pereții subțiri, de culoare verde, de mărimea unui kiwi, aflat într-o fosă situată pe fața ventrală a ficatului. Stochează bila și o concentrează prin absorbția apei și ionilor. Când peretele muscular se contractă, bila este eliminată în canalul cistic conectat cu coledocul.

Bilirubina provine din hemoglobina eliberată în urma morții sau distrugerii globulelor roșii la nivelul SRE. Aceasta este bilirubină indirectă sau neconjugată care, fiind insolubilă în apă, nu poate fi eliminată în urină, astfel că circulă în sânge legată de albumina plasmatică, până ajunge la nivelul hepatocitelor. La nivel hepatic, bilirubina indirectă se va conjuga cu acidul glucuronic, rezultând astfel bilirubina directă sau conjugată. Bilirubina directă devine astfel solubilă și va putea fi eliminată prin bilă. Bila este deversată în intestin, unde, sub acțiunea florei intestinale, bilirubina directă se transformă în urobilinogen.

Cea mai mare parte a urobilinogenului se oxidează, transformându-se în stercobilinogen care este eliminat prin intermediul materiilor fecale (pigmentul care conferă culoarea materiilor fecale). Restul de Ubg este reabsorbit la nivelul mucoasei intestinale și trece în sânge, de unde, cea mai mare parte revine la ficat constituind circuitul HEH. O mică fracțiune din acest urobilinogen restant, care este hidrosolubil, este eliminat prin urină (este pigmentul care conferă urinii culoarea caracteristică).

Funcția metabolică

Ficatul intervine în toate cele 3 metabolisme alimentare (glucidic, lipidic, proteic).

- Funcția glicogenică

Glicogenul este o substanță de rezervă înmagazinată în ficat și fabricată de acesta, pornind de la glucoza alimentară: glicogenogeneză. Glicogenul poate fi transformat ușor de către ficat în glucoză, în urma procesului de glicogenoliză. Aceste procese permit practic adaptarea ficatului la necesitățile organismului (de ex., în timpul travaliului muscular), precum și asigurarea stabilității glicemiei.

- Stocarea grăsimilor este o altă funcție metabolică.

Ficatul este sediul de stocare al grăsimilor în exces, ce rezultă în urma unei supraalimentări sau alcoolismului cronic (ficatul gras), în

aceiași timp este și sediul de stocare al fierului și al mai multor vitamine (B12, acid folic, A, D, E, K).

- Funcția ureopoietică

Dezaminarea aminoacizilor (eliberarea radicalului NH₂) antrenează formarea amoniacului, care este o substanță toxică. În ficat, în urma unor procese biochimice complexe, amoniacul este transformat în uree; ureea este eliminată rapid prin intermediul rinichilor, în urină.

- Funcția hematopoietică:

Ficatul intervine în formarea sângelui cu formarea proteinelor plasmatică (în special a albuminelor), stocarea și reglarea metabolismului Fe care este indispensabil sintezei de Hb, distrugerea de globule roșii îmbătrânite, proces care are loc și în alte organe hematopoietice (măduva osoasă, splina). De asemenea, ficatul intervine și în coagularea sangelui, prin asigurarea sintezei majorității factorilor de coagulare.

- Funcția antitoxică

Ficatul permite filtrarea și blocarea pasajului substanțelor toxice (și a medicamentelor). Ficatul transformă imediat aceste substanțe în produși mai puțin toxici, care vor fi eliminați prin bilă, dar mai ales prin urină.

Pancreasul

Pancreasul este un organ parenchimos de consistență moale, a cărei parte caudală ajunge până la splină, partea cefalică este înconjurat de duoden, corp pancreasului fiind în contact intim cu partea posterioară a stomacului. Este situat în bursa omentală fiind o glandă digestivă mixtă: endocrină și exocrină.

Pancreasul endocrin format din insulele Langerhans, diseminate în interiorul parenchimului exocrin. Insulele Langerhans prezintă celulele β (75%) ce secretă insulina care este un hormon hipoglicemiant și celulele α (25%) ce secretă glucagonul cu rol hiperglicemiant.

Pancreasul exocrin constituit din acini pancreatici așezați în ciorchini de celule secretorii care înconjoară ductele. Fiecare acin este constituit din mai multe celule piramidale care delimitează o cavitate centrală, unde se acumulează produsul de secreție – suc pancreatic, produs care este condus până la nivelul canalului Wirsung.

Sucul pancreatic conține un spectru larg de enzime digestive. Sucul pancreatic este drenat din pancreas via ductul pancreatic. Ductul pancreatic

se unește cu coledocul și pătrunde în duoden la nivelul ampulei hepatopancreatice.

4.2 Patologia stomacului

4.2.1 Gastritele

Gastrita reprezintă o inflamație acută sau cronică gastrică, caracterizată de o leziune superficială care afectează doar stratul mucoasei gastrice. Mecanismul comun al majorității gastritelor este alterarea stratului subțire de mucus care acoperă suprafața gastrică, protejând mucoasa contra acțiunii HCl. În consecință, ionii de H⁺ secretați în lumen pot retro-difuză în peretele gastric, declanșând o leziune inflamatorie.

Clasificare - se disting trei tipuri principale de gastrite:

- gastrita erozivă și hemoragică
- gastrita cronică activă neerozivă
- gastrita atrofică.

Gastrita erozivă și hemoragică

Cauze

- administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene
- abuzul de alcool sau ingestia de produși caustici
- tratamentul cu radiații
- stressul acut
- traumatisme locale (sonda gastrică, ingestia accidentală a unui corp străin).

Prognosticul este favorabil, după înlăturarea agentului cauzal.

Gastrita atrofică este localizată în principal la nivelul fundului, cauza principală este prezența în sucul gastric și în sânge a autoanticorpilor îndreptați împotriva celulelor parietale. Aceste celule se vor atrofia, în timp ce secreția HCl și a factorului intrinsec diminuează foarte mult (consecințele vor fi aclorhidria și anemia pernicioasă). Pericolul principal al acestei gastrite este transformarea malignă, datorită evoluției frecvente a gastritei atrofice spre carcinomul gastric.

4.2.2 Ulcerul

Ulcerul reprezintă o pierdere de substanță la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale, caracterizat printr-o leziune profundă ce interesează de asemenea submucoasa și musculara.

Clasificare

- Ulcer duodenal

Ulcerul duodenal afectează în principal bărbații tineri, de 20-40 ani, cu localizare principală la nivelul bulbului duodenal, riscul de transformare malignă fiind nul.

- Ulcer gastric

Ulcerul gastric afectează în principal persoanele vârstnice peste 50 ani, localizarea frecventă este la nivelul micii curburi a stomacului, riscul de transformare malignă fiind mare.

Patogenie

Apariția ulcerului este rezultatul unui dezechilibru într-un punct precis de la nivelul mucoasei între factorii de agresiune (secreția acidă și peptică) și factorii de apărare (mucusul, epiteliul de suprafață, vascularizația mucoasei, proprietatea mucoasei de a se opune retrodifuziunii ionilor de H^+ , prostaglandinele). Unanim acceptat s-a admis faptul că în ulcerul duodenal factorul dominant este agresiunea clorhidropeptică (condiția obligatorie: « no acid, no ulcer »), în timp ce în ulcerul gastric factorul dominant este alterarea mucoasei gastrice.

Cauze

a) Infecția cu *Helicobacter pylori* reprezintă cauza cea mai frecventă, riscul apariției ulcerului în cazul pacienților care prezintă această infecție fiind de 10 ori mai mare. Infecția favorizează apariția:

- ulcerului gastric: datorită gastritei pe care o antrenează, alterării funcției de barieră a epiteliului și agresiunii chimice a radicalilor liberi de oxigen produși de *H. pylori*
- ulcerului duodenal: ca urmare a colonizării cu preponderență a zonei antrale, apare o creștere a gastriniei și de asemenea a secreției gastrice; în plus, *H. pylori* stimulează secreția de pepsinogen.

b) Administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS): aspirina, indometacinul, diclofenacul în doze mari, este a doua cauză ca și frecvență. Capacitatea lor de a inhiba ciclooxigenaza și de a bloca deci sinteza de prostaglandine provoacă o diminuare a secreției ionilor de HCO_3 , precum și o creștere a secreției de acid. Ținând cont de acțiunea inhibitorie a AINS asupra agregării plachetelor, riscul de sângerare al ulcerului este crescut.

c) Alte cauze de ulcer:

- ulcerile acute de stress: după o intervenție chirurgicală majoră, în urma unor arsuri, sau în urma instalării șocului.
- stressul psihologic induce creșterea psihogenă a nivelelor secreției acide sau a bicarbonatului.
- tabagismul diminuează secreția de bicarbonat;
- alcoolul în mari cantități sau la concentrații crescute determină lezarea mucoasei;

Complicații

- Hemoragia datorată eroziunii unui vas de sânge; se manifestă prin hematemeză (vomismente sanguinolente), melenă (fecale negre, sanguinolente) sau hemoragii oculte (sângele nu este vizibil în fecale)
- Perforația datorată erodării profunde a tuturor straturilor peretelui gastric, cu realizarea unei comunicări directe cu cavitatea peritoneală și apariția peritonitei
- Stenoza pilorică datorată cicatrizării fibroase și retractile a unui ulcer pyloric, se poate complica cu vărsături severe, urmate de hipovolemie și dezechilibre ionice.

Principii terapeutice

Tratamentul ulcerului constă în:

- eradicarea infecției cu *H.pylori* cu antibioterapie specifică (amoxicilină)
- inhibarea secreției chlorhidro-peptice prin administrarea de inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol), inhibitori ai receptorilor H₂ histaminici (ranitidină, famotidină), inhibitori ai stimulării vagale (medicație anticolinergică, inhibitori ai receptorilor M₁)
- neutralizarea acidității (prin administrarea de antiacide care acționează ca tamponi de pH în lumenul intestinal).

Tratamentul de eradicare conține 2 antibiotice asociate cu un antisecretor. Asocierile cele mai frecvent utilizate sunt: inhibitori ai pompei de protoni în doză unitară de două ori pe zi, amoxicilină, 1g de două ori pe zi și claritromicină, 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile.

4.3 Icterul

Icterul este un sindrom clinic și paraclinic caracterizat prin pigmentarea galbenă a tegumentelor și prin creșterea Bb sanguine mai mult de 2,5 mg% (normal, 1 mg%).

Clasificare etiologică

- a) Icterul prehepatic survine în urma unei creșteri a producției de BI datorită hemolizei (anemie hemolitică). Acest tip de icter se numește icter hemolitic și se traduce prin creșterea BI.
- b) Icterul intrahepatic survine cu ocazia alterării genetice a:
 - capturării de bilirubină de către celulele hepatice
 - conjugării
 - secreției de bilirubină în canalele biliare

În primele două cazuri crește în plasmă predominant BI, în timp ce în cazul alterării secreției, crește predominant BD în afecțiunile hepatice: hepatită acută virală, alcoolică, postmedicamentoasă (izoniază, fenitoină, etc.), ciroză avansată. Acest tip de icter se numește icter hepatocelular în care crește concomitent BI și BD.

- c) Icterul posthepatic survine în condițiile în care căile biliare posthepatice sunt blocate în urma unui calcul (litiază biliară) sau a unei tumori (carcinom pancreatic care comprimă canalul coledoc). Icterul se numește icter obstructiv sau mecanic, în cadrul căruia crește predominant BD.

4.4 Ciroza hepatică

Este o afecțiune ireversibilă și difuză a ficatului caracterizată prin 4 fenomene simultane:

- necroza hepatocelulară,
- inflamația urmată de fibroză,
- regenerarea nodală a celulelor învecinate normale care determină modificarea arhitecturii lobulare
- formarea de anastomoze vasculare (căi de derivație reprezentate de vasele ce înconjură ficatul).

Cauze:

- alcoolismul
- hepatitele virale cronice cu virus C și B.

4.5 Pancreatita acută

Pancreatita acută este inflamația pancreasului caracterizată de eliberarea locală anormală de enzime pancreatice, responsabile de necroza pancreasului ce survine în câteva zile, rapiditatea apariției sale antrenează o rată crescută de mortalitate. Alcoolismul și obstrucția căilor biliare de către calculi reprezintă cauzele principale. Calculoza biliară duce la incompetența sfincterului Oddi, secundar trecerii calculilor prin sfincterul Oddi ce duce la refluxul duodeno-pancreatic. Rezultă obstrucția canalului biliar, mai ales a coledocului cu reflux bilio-pancreatic. Ingestia crescută de alcool stimulează secreția pancreatică de enzime asociată cu incompetența sf. Oddi duce la reflux duodeno-pancreatic.

Tripsina rezultată din Tripsinogen realizează distrugerea țesutului pancreatic și extrapancreatic.

Elastaza duce la distrugerea elastinei din peretele vaselor pancreatice cu apariția de hemoragii.

Fosfolipaza acționează asupra lecitinei cu producția de lizolecitina, cu efecte citotoxice asupra celulelor pancreatice.

Distrugerea celulelor pancreatice și eliberarea conținutului lor enzimatic dă naștere unui cerc vicios, care produce autodigestia pancreasului.

4.6 Pancreatita cronică

Pancreatita cronică este un proces inflamator care lezează țesutul pancreatic într-o manieră ireversibilă, progresivă și induce fibroza.

Se caracterizează prin apariția unor depozite proteice, calcificate la nivelul canalelor excretorii, care sunt înlocuite fie de țesut fibros, fie sunt dilatate, formând chisturi. Alcoolismul cronic reprezintă cauza cea mai frecventă.

Evoluția se produce în două faze:

- prima: durează mai mulți ani, este marcată de crize dureroase abdominale, malabsorbție, pierdere în greutate și complicații acute (pusee de pancreatită acută, chisturi);
- cea de-a doua fază: dominată de instalarea insuficienței pancreatice exocrine (steatoree) și endocrine (diabetul zaharat).

5. SISTEMUL EXCRETOR

5.1 Anatomia aparatului urinar

5.1.1 Rinichii

Rinichii sunt organe pereche situate retroperitoneal, de o parte și de alta a coloanei vertebrale lombare, în forma de boabe de fasole, situați sub plămâni.

Topografie:

- în loja renală delimitată *lateral* - mușchiul transvers al abdomenului, posterior - mușchiul pătrat lombar, medial - mușchiul psoas și superior – diafragm
- în raport cu vertebrele: - rinichiul stâng: vertebrele T₁₁-T₁₂ → L₁-L₂
- rinichiul drept: T₁₂ → L₁-L₃

Culoare: roșie-brună

Dimensiuni:

- copii: 6-7 cm (L); 3-4 cm (l); 1.5-2 cm (h)
- adulți: 10-12 cm (L); 5-6 cm (l); 3 cm (h)

Greutate:

- copii: 35-40 g
- adulți: 115-150 g

Consistența: fermă

Morfologie externă:

Au 2 fețe (anterioară și posterioară) și 2 margini (laterală convexă și medială concavă). Parenchimul renal este divizat în segmente și lobi. La rinichi deosebim cinci segmente: superior, anterior superior, anterior inferior, inferior și posterior. Fiecare segment este alcătuit din 2-3 lobi renali. Un lob renal include o piramidă renală cu substanța corticală adiacentă și este delimitat de către arterele și venele interlobare.

În zona marginii concave se găsesc hilul și pediculul renal în care se văd vasele renale (artera și vena), ureterul și fibre nervoase vegetative. La exterior se află o capsulă fibroasă care protejează rinichiul.

Morfologie internă:

Secționând rinichiul în lungul liniei mediane, din partea convexă spre cea concavă se observă:

- o capsulă fibroasă: membrana translucidă subțire (0,2 mm) formată din țesut fibro-conjunctiv și rare fibre elastice care conferă rinichiului o extensibilitate redusă și o rezistență mare
- parenchimul renal
 - zona corticală (partea externă)
 - zona medulară (partea internă)
- căile urinare: papila renala → calice mici (6-12/rinichi) → calice mari (2-3, formate din unirea a 2-3 calice mici) → bazinet/pelvis renal (prezintă o porțiune intrarenală/sinusală și o porțiune extrarenală - care se îngustează și continuă cu ureterul)

Zona corticală este alcătuită în principal din glomeruli, tubi uriniferi și vasele de sânge care le aparțin. Are o culoare brun-galbuie/cenușie, grosime de 5-7 mm și se întrepătrunde între piramidele zonei medulare prin coloanele renale.

Zona medulară este formată din 6-18 piramide renale (Malpighi). Piramidele au formă triunghiulară cu baza orientată spre corticală, iar cu vârful spre sinusul renal. La acest nivel, piramidele se termină cu o suprafață convexă, numită papilă renală care este perforată de 15-20 orificii papilare (sau pori urinari) și formează o structură ciuruită, numită arie cribroasă (ciuruită).

Urina produsă la nivelul rinichilor circulă prin uretere, fiind mai departe deversată și stocată în v. În urma micțiunii, va fi eliminată la exterior prin uretră.

Vascularizația este realizată astfel:

aorta abdominală → artera renală → (rinichi) → artere segmentare → artere interlobare → artere arcuate → arteriole interlobulare → (nefron) → *arteriola glomerulară aferentă* → *capilare glomerulare* → *arteriola glomerulară eferentă* → *capilare peritubulare* → venule interlobulare (descendente) + venule drepte (ascendente) → vene arcuate → vene interlobare → vene segmentare → vena renală → vena cavă inferioară

5.1.2 Nefronul

Nefronul este unitatea morfofuncțională renală ce îndeplinește toate procesele complexe care au ca rezultat formarea urinei.

În structura rinichiului deosebim două tipuri de nefroni :

- **80% nefroni corticali** - corpusculii renali sunt localizați în zona externă a substanței corticale; ansa Henle este localizată în porțiunea periferică a piramidei.
- **20% nefroni juxtamedulari** - corpusculii renali se află la frontiera dintre zona internă a corticalei și substanța medulară; ansa Henle este cu mult mai lungă și ajunge aproape de orificiul papilar.

Alcătuire

- corpusculul renal Malpighi
- tubul contort proximal (TCP)
- ansa Henle
- tubul contort distal (TCD)
- tubul colector (TC)

Un rinichi conține aproximativ 1,3 milioane nefroni, după vârsta de 40 ani numărul acestora se reduce cu 10% la fiecare 10 ani și nu se pot regenera.

I. Corpusculul renal Malpighi este o formațiune sferoidală cu diametru de 150-250 μm; situat exclusiv în zona corticală. Prezintă un pol vascular și un pol urinar.

Este alcătuit la rândul său din:

1. *Capsula Bowman* (extremitatea închisă a nefronului) ce învește ghemul capilar, cu un perete dublu: peretele intern, visceral care aderă la capilarele glomerulare și peretele extern, parietal care se continuă cu tubul proximal. Între cei doi pereti se afla spațiul urinar (Bowman).

2. *Glomerulul renal* este situat în concavitatea capsulei Bowman. Situat la extremitatea fiecărui nefron, glomerulul reprezintă unitatea de filtrare a rinichilor. Constituit dintr-un ghem de 4-12 bucle capilare, care rezultă prin diviziunea arteriolei aferente și care se reunesc la ieșirea din capsulă, în arteriola eferentă, înconjurat fiind de capsula Bowman. Capsula Bowman se continuă cu tubul contort proximal (în jos), prin care trece urina cu rol în filtrarea glomerulară și producerea urinei primare.

Corpusculul renal Malpighi prezintă un pol vascular (locul de intrare al arteriolei aferente și de ieșire al arteriolei eferente) și un pol urinar (locul de ieșire al urinei primare din capsula Bowman către TCP)

II. Tubul renal este adaptat pentru procesele de reabsorbție și secreție are mai multe segmente:

1. *Segmentul proximal* (TCP) al tubului urinifer este constituit dintr-o porțiune contortă, tubul contort proximal (care se află în corticala renală) și este format dintr-un strat de celule a căror membrană, spre lumen, prezintă o “margine în perii”, formată din microvili, care măresc mult suprafața membranei, el primește tot ultrafiltratul glomerular și are rol crescut în reabsorbție și secreție.

2. *Segmentul intermediar* (ansa Henle), este subțire și prezintă două brațe (descendent și ascendent) unite între ele printr-o buclă, are epiteliul turtit, fără microvili. Cele 2 brațe ale ansei au permeabilitate diferită. Brațele anselor Henle au traiect paralel cu arteriolele și venulele drepte (vasa recta). Rol în concentrarea urinei.

3. *Segmentul distal* (TCD) este format dintr-o porțiune dreaptă, ascendentă, care ajunge în corticală în vecinătatea glomerulului propriu, în imediat contact cu arteriola aferentă. La acest nivel epiteliul tubular, la fel ca și celulele musculaturii netede a arteriolei aferente, prezintă modificări și formează aparatul juxtaglomerular care secretă renină.

Urmează o porțiune contortă situată în întregime în corticală.

4. *Tubul colector* (TC): mai mulți tubi distali se unesc și se deschid în tubul colector din structura piramidelor Malpighi.

Aparatul juxtaglomerular

Tubul contort distal se află în vecinătatea imediată a corpusculului Malpighi. La acest nivel se află aparatul juxtaglomerular. Acesta este constituit din: pereții arteriolei aferente (aa) a glomerulului și pereții TCD. La acest nivel există o mare densitate de celule modificate: aa funcționează la acest nivel ca un baroreceptor și prezintă sensibilitate la modificările presiunii sanguine. TCD conține celule modificate, specializate, cu rol în autoreglarea filtării glomerulare (macula densa), a cărei funcții este de chemoreceptor pentru concentrația urinară a Na^+ .

Rinichii joacă un rol esențial în reglarea TA prin intermediul aparatului juxtaglomerular prin sinteza de renină implicată în SRAA.

5.2 Funcțiile rinichilor

Rinichii prezintă două funcții principale: exocrină (formarea urinei) și endocrină (secreția anumitor hormoni: renină, eritropoietină, prostaglandine).

5.2.1 Funcția exocrină

Mecanismul de formare a urinei cuprinde trei procese fundamentale:

- A. ultrafiltrarea plasmei la nivel glomerular
- B. reabsorbția
- C. secreția anumitor constituenți în tubi

A. Filtrarea glomerulară

Este primul proces în formarea urinei ce are loc prin trecerea pasivă a apei și a componentilor plasmatici micromoleculari din capilarele glomerulare în capsula Bowman cu formarea urinei primare.

Urina primară este un ultrafiltrat de plasmă, cu o compoziție asemănătoare cu cea a plasmei, dar fără proteine fiind o plasmă deproteinizată, izotonă (300 mOsm/l).

Prin structura sa, membrana filtrantă este o “sită” care permite filtrarea unei mari cantități de fluid și a micromoleculilor din plasmă (de sute de ori mai mult decât capilarele normale):

- cele cu GM mică (<6.000) sunt filtrate ușor: apa, ionii, compușii organici mici (ex: glucoza),
- cele cu GM mare sunt tot mai puțin filtrate, până aproape de 0: Albumina, globulinele, celulele sanguine.
- cele încărcate + sunt mai ușor filtrate decât cele încărcate -, chiar la aceeași dimensiune, datorită negativității membranei filtrante.

Vom regăsi astfel în urina formată în spațiul urinar, denumită urina primară, toate elementele plasmatică cu excepția proteinelor, și la aceeași concentrație ca în plasmă (plasmă deproteinizată).

La nivel glomerular sunt filtrate deșeurile metabolice, în special reziduurile azotate ale proteinelor, acizilor aminați și nucleotidelor:

- ureea (se formează în ficat),
- creatinina
- acidul uric
- unele medicamente

Filtrul (bariera) glomerular este compus din trei elemente, fiecare din acestea având o permeabilitate selectivă:

- endoteliul capilar sau lamina fenestrata cu fenestrații (pori) ce împiedică pasajul celulelor sanguine
- MB glomerulară ce conține 3 straturi: lamina rara interna-către endotelium, lamina densa- centrală și lamina rara externa- către

stratul podocitar; realizând o barieră eficientă pentru proteinele cu $GM > 500\ 000\ D$.

- foia internă (viscerală) a capsulei Bowman, cu podocite care sunt celule cu prelungiri/procese podocitare, care învelesc capilarele dar lasă și spații lacunare prin care trece FG. Are o încărcătură negativă → este impermeabilă pentru albumine (încărcate negativ) și pentru Pr cu $GM > 150\ 000\ D$.

Rata filtrării glomerulare este egală cu volumul filtrat de glomeruli pe unitatea de timp și anume $120\text{ml}/\text{min} \rightarrow 180\ \text{l}/\text{zi}$ fiind filtrați în mod normal de către rinichi. La nivel tubular, urina primară suferă procesele de reabsorbție și secreție, astfel că rinichii vor excreta în medie $1,5\ \text{l}/\text{zi}$ ce reprezintă urina definitivă.

B. Reabsorbția tubulară

În timpul acestui proces toate elementele din urina primară vor fi reabsorbite la nivel tubular (cu excepția creatininei). Reabsorbția reprezintă trecerea substanțelor conținute din lumenul tubular în capilare. Este procesul prin care sunt recuperate anumite substanțe utile organismului din ultrafiltratul glomerular, menținându-se astfel homeostazia lor plasmatică. Procesul este selectiv, în sensul că se realizează maximal pentru fiecare substanță într-un segment tubular prin acțiunea unor mecanisme celulare specifice, fiind condiționat de debitul substanței respective și de necesitățile organismului:

- Glucoza, Aa se reabsorb aproximativ 100%
- Na, Cl, HCO_3 au reabsorbție crescută dar variabilă, în funcție de necesitățile organismului
- Ureea, Creatinina cu reabsorbție scăzută și excreție crescută
- Apa se reabsoarbe în toate segmentele tubului, cu intensități diferite, pe baza legilor difuziunii și ale osmozei, astfel încât din cei $125\ \text{ml}$ filtrați glomerular pe minut, în vezica ajunge numai $1\ \text{ml}/\text{min}$ (deci se absorb $124\ \text{ml}$). În tubul contort și mai ales în cel colector se realizează reabsorbția facultativă a apei și Na^+ sub controlul ADH și aldosteronului, ajustându-se eliminările în funcție de starea de hidratare a organismului.

Reabsorbția (transportul) diferiților constituenți din ultrafiltrat prin peretele tubului urinifer se face prin mecanisme active și pasive.

Transferul activ se realizează contra unor gradiente de concentrație sau electrice, necesitând un consum de energie furnizată prin hidroliza ATP.

Mecanismele de transport activ au capacitate limitată pe unitatea de timp și intervin în reabsorbția glucozei, anumitor aminoacizi, acidului uric, unor vitamine (B₁₂, C), fosfaților anorganici, sulfatilor și a principalilor ioni ai filtratului (Na⁺, K⁺, HCO₃).

Transportul pasiv se face sub acțiunea unor gradiente fizico-chimice - nu necesită consum energetic, nu este limitat de o capacitate maximă și contribuie la resorbția a trei constituenți principali ai ultrafiltratului: apa, ureea și Cl⁻

C. Secreția tubulară

Secreția tubulară este procesul invers reabsorbției, care asigură transportul substanțelor sanguine către urina tubulară. Are rolul de a elimina atât substanțele străine organismului, cât și substanțele prezente obișnuit în sânge (K⁺, acid uric), unele numai când se afla în concentrații mari (creatinina). Se realizează activ și pasiv.

Secreția activă, având sediul la nivelul tubilor proximal și distal, se face împotriva unor gradiente electrochimice și de aceea necesită un consum energetic ridicat: secreția de H⁺. Prin eliminarea H⁺ tubii detin un rol fundamental în menținerea echilibrului acido-bazic al organismului.

Secreția pasivă implică transportul unor constituenți în sensul gradientelor de concentrație și de aceea nu necesită consum energetic direct. Acest mecanism intervine în secreția K⁺, a bazelor și a acizilor slabi.

Celulele tubulare sunt capabile de a elimina inclusiv substanțele care ajung în mod accidental în mediul intern: substanțe toxice - intoxicație accidentală sau medicamente (de ex., penicilina). Astfel se explică de ce tubul renal (mai mult decât glomerulul) va fi afectat în caz de intoxicații severe (mercur, tetraclorură de carbon), sau de către medicamente așa numite nefrotoxice. Posologia depinde de funcția renală, iar administrarea medicamentelor trebuie să fie strict controlată

5.2.2 Funcția endocrină

Rinichiul reprezintă un adevărat organ endocrin, capabil de a sintetiza un număr mare de hormoni:

Renina, secretată de celulele juxtaglomerulare la nivelul pereților aa, joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale: renina difuzează în sânge și hidrolizează angiotensinogenul secretat de ficat setransformă în angiotensina I (inactivă) ; la nivelul plămânilor, o enzimă de conversie transformă AI în AIIce duce la o presiunea sanguină ridicată pe de altă parte, AII determină o creștere a secreției de aldosteron, prin reabsorbția primară de Na și secundară de apă, la nivelul TD crește volumul plasmatic cu creșterea presiunii sanguine. Ansamblul acestor mekansime constituie SRAA. Renina este o enzimă proteolitică sintetizată la nivelul pereților aa a glomerulilor renali, ca răspuns la:

- diminuarea perfuziei renale,
- scăderea excreției renale de sodiu și
- stimularea simpatică.

Eritropoietina, hormon glicoproteic (90% de origine renală, 10% de origine hepatică) ce joacă un rol important în procesul de eritropoieză (diferențierea și proliferarea eritrocitelor în măduva osoasă hematogenă). Lipsa oxigenului sanguin (hipoxemie) provoacă o creștere a secreției de eritropoietină, și deci a proliferării globulelor roșii.

Există anemii de origine renală (absența eritropoietinei în diverse nefropatii și IRC).

Prostaglandinele renale, în special PGI₂, PGE₂ (vasodilatoare) joacă un rol important în adaptarea circulației renale în caz de hipovolemie și în excreția renală de sodiu.

Rinichii asigură în același timp și transformarea vitaminei D inactive, hidroxilată în 25-OH-colecalciferol în ficat, în 1,25-diOH-colecalciferol (forma activă în metabolismul fosfocalcic), sub acțiunea unei enzime existente la nivelul celulelor tubilor proximali.

5.3 Cuantificarea metabolismului și a eliminării. Noțiunea de clearance

Clearance-ul reprezintă capacitatea globală a organismului de a elimina o moleculă străină. Reprezintă volumul de plasmă epurat în totalitate, pe unitatea de timp și se exprimă ca un debit în ml/min. Clearance-ul total este egal cu suma Clearance-urilor fiecărui organ susceptibil de a interveni în eliminarea unei substanțe:

- Cl renal
- Cl hepatic
- Cl intestinal
- Cl pulmonar

O importanță deosebită o prezintă CI hepatic și CI renal.

Clearance-ul renal al unei substanțe reprezintă volumul virtual (ml) de plasmă care poate fi epurat în totalitate de acea substanță (/min), în condițiile în care substanța respectivă ar fi extrasă în totalitate la primul pasaj. Pentru a determina rata filtrării glomerulare trebuie deci utilizată o substanță care poate fi filtrată liber la nivel glomerular, dar care nu poate fi reabsorbită, nici secretată la nivel tubular cum ar fi creatinina. Măsurarea creatinemiei și a CI creatininei sunt astfel investigațiile esențiale pentru explorarea funcției renale.

5.4 Diureticele

Diureticele sunt substanțe medicamentoase care inhibă reabsorbția renală a Na^+ , provocând astfel eliminarea urinară de clorură de sodiu și apă.

Indicații

- HTA
- IC (principale)
- Hipokaliemie (doar cele care economisesc potasiul)
- Edeme

Clasificare

1. *Diuretice de ansă* (furosemid, bumetanid, piretanid) blochează reabsorbția NaCl la nivelul ansei Henle, provocând o eliminare marcată de săruri și o diureză marcată. Au o acțiune rapidă și pot fi utilizate în insuficiența enală.

Deoarece la nivelul segmentului distal al nefronului ajunge o cantitate crescută de Na, o parte va fi reabsorbită sub influența aldosteronului, care este responsabil de eliminarea obligatorie a K^+ . Astfel se explică acțiunea hipokaliemiantă a diureticelor de ansă.

2. *Diuretice tiazidice* (hidroclorotiazid, cloralidona, indapamid) blochează reabsorbția NaCl în porțiunea proximală a tubului distal, provocând diureză și natriureză. Efectul natriuretic este mai puțin important decât al diureticelor de ansă, însă și în acest caz există o creștere a concentrației de Na la nivelul tubului contort distal și colector, ceea ce va antrena o secreție crescută de aldosteron, responsabilă de hipokaliemie. Nu sunt utilizate în insuficiența renală.

3. *Diuretice care economisesc K*

a. *Anti-aldosteronice* (spironolactona, canrenona). Cel mai important reprezentant este spironolactona, un steroid analog structural al aldosteronului, care realizează astfel un antagonism competitiv la nivelul

tubului distal (spironolactona blochează receptorii aldosteronului la nivelul TCD și TCP). Anti-aldosteronicele provoacă o natriureză moderată, la schimb cu K^+ care este reabsorbit. Își pierd eficacitatea la pacienții cu insuficiența renală, utilizarea lor devenind chiar periculoasă datorită hiperkaliemiei care apare.

b. Pseudo anti-aldosteronice (triamteren, amilorid). Au același mecanism ca și al spironolactonei, dar nu există competiție.

5.5 Fiziopatologia aparatului urinar

5.5.1 Infecțiile bacteriene urinare

Infecțiile bacteriene ale căilor urinare sunt extrem de frecvente în practica medicală.

Uretrita reprezintă inflamația uretrei, ce apare doar la bărbați și se manifestă prin usturimi în timpul micțiunilor și o scurgere purulentă la nivelul meatului uretral, în perioada dintre micțiuni. O formă particulară este uretrita gonococică/bleonoragia care este o afecțiune transmisă pe cale sexuală și nu se manifestă la femeile purtătoare de germenele *Neisseria gonorrhoeae*.

Cistita este inflamația vezicii urinare, mai frecventă în cazul femeilor, determinată cel mai frecvent de *E. Coli*. Se manifestă prin apariția usturimilor în timpul micțiunilor, micțiuni frecvente și imperioase cu eliminarea doar a câtorva stropi de urină (polakiurie).

Pielonefrita acută este determinată de existența unei infecții care afectează bazinetul și țesutul interstițial renal. Se manifestă prin apariția durerilor lombare unilaterale, asociate cu bacteriurie și piurie (prezența puroiului în urină). Este obligatorie antibioterapie efectuată în urma antibiogrammei.

Pielonefrita cronică este inflamația cronică cu scleroza interstițiului renal și atrofia tubulară. În cea mai mare parte a cazurilor, reprezintă stadiul evolutiv al unei infecții urinare ce complică o anomalie a căilor urinare și/sau a parenchimului renal. Reprezintă 10-20% din cauzele de insuficiență renală cronică.

5.5.2 Nefropatii glomerulare (glomerulonefrite)

Glomerulonefritele sunt reacții inflamatorii induse de mecanisme imunece presupun depunerea de complexe Ag-Ac la nivelul glomerulilor, care vor declanșa leziuni la nivel local. Blocajul capilarelor glomerulare duce la creșterea rezistenței în aa și ae, în timp ce fluxul sanguin scade, la fel și filtrarea glomerulară cu oligurie (debit urinar < 500 ml/zi).

Alterarea irigației renale va stimula secreția de renină, este stimulat astfel SRAA cu producerea de HTA. Leziunile de la nivelul filtrului glomerular duce la pierderea permeabilității selective cu apariția edemul, proteinuria și hematuria (proteinele plasmatică, și chiar eritrocitele pot străbate bariera glomerulară)

Filtrul (bariera) glomerular este compus din trei elemente, fiecare din acestea având o permeabilitate selectivă:

- endoteliul capilar sau lamina fenestrata cu fenestrații (pori): împiedică pasajul celulelor sanguine
- MB glomerulară ce conține cele 3 straturi: lamina rara interna-către endoteliu, lamina densa- centrală și lamina rara externa- către stratul podocitar; realizează o barieră eficientă pentru proteinele cu GM > 500 000 D.
- foia internă (viscerală) a capsulei Bowman, cu podocite ce sunt celule cu prelungiri/procese podocitare, care învelesc capilarele dar lasă și spații lacunare prin care trece FG. Are o încărcătură negativă, este impermeabilă pentru albumine (încărcate negativ) și pentru Pr cu GM > 150000 D.

Glomerulonefritele se prezintă ca 2 sindroame clinice (sindrom însemnând asocierea mai multor simptome):

Sindromul nefritic – sindrom cu debut brutal, cu afectarea celulelor endoteliale, caracteristic pentru nefropatiile glomerulare acute: oligurie, hematurie, proteinurie, edeme, azotemie și HTA.

Sindromul nefrotic – sindrom cu debut progresiv, afectează în special membrana bazală, caracteristic pentru nefropatiile glomerulare acute, dar și cronice: proteinurie > 3 g/zi, hipoalbuminemie, edeme, hiperlipidemie.

Cauze

- Glomerulonefrite primitive

Caracteristic este absența semnelor extrarenale sau a unui agent etiologic evident. Diagnosticul se pune pe biopsia renală. Există mai multe tipuri: glomerulonefrite cu leziuni minime, hialinoză segmentară și focală, glomerulonefrită cu depozite mezangiale de IgA.

- Glomerulonefrite secundare

Apar în cadrul unei alte afecțiuni, sau există o etiologie clară cu sunt DZ, lupus eritematos (afecțiune auto-imună caracterizată prin creșterea nivelului de AutoAc), afecțiuni maligne, infecții (după o angină streptococică), medicamente (D-penicilină, AINS).

5.5.3 Insuficiența renală acută

Insuficiența renală acută (IRA) se caracterizează prin scăderea brutală (câteva ore până la câteva zile) a funcțiilor renale, care se manifestă prin scăderea bruscă a debitului filtratului glomerular. Scăderea FG se apreciază prin creșterea rapidă a ureei și creatininei sanguine (retenția deșeurilor azotate). În IRA se pierde homeostazia hidroelectrolitică și acidobazică și/sau acumularea deșeurilor organice.

Clasificare

- În funcție de *diureză*:
 - IRA cu diureză conservată unde diureza > 500 ml/zi
 - IRA oligurică unde diureza < 500 ml/zi.
 - IRA anurică unde diureză < 100 ml/zi.
- În funcție de cauză:
 - IRA prerenală (*IR funcțională*) consecința hipoperfuziei renale apărute ca și urmare a unor pierderi digestive (vărsături și diaree severe), pierderi renale (tratament diuretic excesiv, poliuria osmotică din DZ decompensat), hipovolemiei reale (din IC, hipotensiune arterială, ciroză hepatică) sau administrarea unor medicamente (diuretice, AINS sau IECA)
 - IRA renală (*IR parenchimotoasă sau organică*), secundară unei leziuni ce afectează una sau mai multe componente ale țesutului renal ce este declanșată de: necroze tubulare acute (șoc septic, anafilactic, hemoragic), tratament anticanceros

(cisplatină, methotrexat), tratament antifungic (amphotericină B)

- IRA postrenală (IR *obstructivă*), este datorată unui obstacol la nivelul căilor urinare, a căilor excretoare, sau intratubulare, adesea fiind consecința unei patologii tumorale: adenom sau cancer de prostată, tumoră a VU.

5.5.4 Insuficiența renală cronică

Insuficiența renală cronică (IRC) se caracterizează prin scăderea progresivă, cel mai frecvent ireversibilă, a funcțiilor renale exocrine și endocrine; reprezintă stadiul final al afecțiunilor renale cronice, evolutive. Se exprimă în special prin diminuarea filtrării glomerulare, cu creșterea creatinemiei și a uremiei prin scăderea FG (și a Clcreatininei). Evoluția este spre insuficiență renală terminală, care necesită hemodializă sau transplant renal.

Mecanism

IRC se datorează scăderii numărului de nefroni funcționali prin distrugerea inițială este determinată de afecțiunea în cauză și compensator, există o hiperfuncție a nefronilor restanți, care în timp duce la glomeruloscleroză

Stadii evolutive

În funcție de severitatea scăderii valorii Clcreatininei (N : 120 ml/min) avem:

- IRC compensată – Clcreatininei 80-40 ml/min (asimptomatică)
- IRC decompensată – Clcreatininei 40-10 ml/min

Simptomatologia este legată de diminuarea funcției exocrine cu retenția deșeurilor azotate (uree și creatinină) și tulburări hidro-electrolitice: hiperkaliemie, acidoză, hipocalcemie, hiperfosfatemie și funcției endocrine cu anemie (deficit al sintezei de eritropoietină) și demineralizare osoasă sau osteomalacie (lipsa activării vitaminei D).

În cazul în care Clcreatininei < 40 ml/min, trebuie adaptată posologia medicamentelor cu eliminare renală. Medicația prescrisă trebuie să țină cont de modificările farmacocinetice legate de IRC.

În IRC cronică terminală (uremie), Clcreatininei <10 ml/min, este necesară dializa sau transplantul renal.

6. SISTEMUL ENDOCRIN

6.1 Noțiuni generale despre sistemul endocrin

Sistemul endocrin reprezintă totalitatea glandelor endocrine care secretă hormoni necesari reglării interne și menținerii homeostaziei. Acesta funcționează în strânsă legătură cu sistemul nervos, coordonează activitatea celulară și reglează toate funcțiile organismului, asigurând astfel funcționarea acestuia ca un tot unitar.

Sistemul endocrin intervine în:

- menținerea homeostaziei mediului intern și interacțiunea acestuia cu mediul extern
- procesele metabolice ale organismului: metabolismul glucidic, lipidic, proteic, hidro-electrolitic și mineral
- procesul de reproducere, comportamentul sexual și dezvoltarea caracterelor sexuale
- creșterea, dezvoltarea și apărarea organismului
- transformarea malignă și promovarea creșterii unor tumori

6.2 Structura generală a sistemului endocrin

Glandele sunt organe sau țesuturi foarte bine diferențiate și specializate în sinteza și secreția unei substanțe chimice care prezintă proprietăți specifice. În funcție de locul deversării produsului de secreție, glandele se împart în: **glande endocrine** (produsul de secreție este deversat direct în sângele care irigă glanda, ex. tiroida, hipotalamus), **glande exocrine** (produsul de secreție glandular este deversat în exteriorul glandei, ex. salivare, sudoripare) și **glande mixte** (ex. pancreas, ovare, testicule).

Sistemul endocrin este alcătuit din: *i*) glande endocrine situate central: hipotalamus, hipofiză, epifiză, *ii*) glande endocrine situate periferic: tiroidă, paratiroide, glande suprarenale, *iii*) glande cu rol mixt situate periferic: testicul, ovar, pancreas, placentă și *iv*) glande endocrine difuze: celule izolate care sunt producătoare de hormoni.

6.3 Hormonii

Hormonii sunt substanțe chimice secretate de celule specializate, deversate în sânge și vehiculate de circulație (legați de proteine plasmatic) pentru a exercita o acțiune excitantă (pozitivă sau negativă) pe diferite celule țintă aflate local sau la distanță. Acțiunea hormonală este posibilă prin

prezența unor receptori specifici care se găsesc pe celulele țintă; răspunsul celular diferă în funcție de tipul celulei/țesutului, astfel un hormon poate avea acțiuni diferite pe celule/țesuturi diferite. Hormonii nu prezintă specificitate de specie, doar ușoare variații ale structurii de la o specie la alta. Concentrația sanguină de hormoni este foarte scăzută și sunt rapid catabolizați, în câteva ore.

Mecanismele acțiunii hormonale implică:

- accelerarea sau încetinirea proceselor celulare normale
- modificarea permeabilității sau a încărcăturii electrice membranare
- sinteza unor proteine și activarea/inactivarea unor enzime
- stimularea mitozelor

Clasificare în funcție de solubilitate:

1. Hidrofobi (liposolubili) – Steroizi și tiroidieni

Pentru a putea circula în plasmă aceștia au nevoie de proteine de transport. Complexul format, hormon-proteină de transport, reprezintă și o formă de depozitare a hormonilor; în forma legată de proteina de transport, hormonul este inactiv.

- difuzează prin membrana plasmatică
- în citoplasmă se leagă de receptor, formând un complex hormon-receptor
- complexul penetrează în nucleu și determină transcripția ADN în ARNm
- se declanșează sinteza unor noi proteine care influențează activitatea celulară

2. Hidrosolubili - Peptidici, proteici și derivați din aminoacizi

- nu pot pătrunde în celulă
- se leagă de receptorii de pe membrana plasmatică
- legarea determină activarea unei proteine G care apoi determină activarea unei enzime și producerea unui mesager secundar (cAMP)
- cAMP activează protein kinaza
- protein kinaza fosforilează și activează proteine citoplasmatic care influențează apoi activitatea celulară

Efect asupra funcției celulare

- Un hormon poate avea mai multe celule țintă diferite (ex:estrogenul)

- Un hormon poate avea efecte diferite în funcție de celula țintă (ex: Ach)
- Celula țintă poate reacționa diferit în momente diferite
- Mediul extern poate acționa asupra producției unui hormon (ex: melatonina)

Reglarea eliberării hormonale

Nivelul hormonal este controlat prin mecanism de **feedback**: pe măsură ce nivelul sanguin al unui hormon crește, organismul încearcă să diminueze concentrația serică a acestuia și vice versa. Stimulul poate fi:

- hormonal: creșterea concentrației hormonului inhibă propria producție
- umoral: inhibiția de către variațiile concentrației sanguine ale anumitor ioni
- nervos: inhibiția de către influxul nervos

Secrețiile hormonale sunt controlate la nivel superior de către sistemul nervos, hipotalamusul fiind cel care joacă un rol preponderent. Pentru aproape toți hormonii, hipotalamusul este un intermediar indispensabil: neuronii săi secretă substanțe cu funcții hormonale, care influențează secreția hormonilor lobului anterior al hipofizei. Neurosecrețiile (neuro-hormonii hipotalamici) sunt de 2 tipuri: *i) factorii de eliberare* ai hormonilor hipofizari ("releasing factors" - RF) și *ii) factorii inhibitori* ("inhibiting factors" - IF). Hormoni hipotalamici, numiți hipofiziotropi (activi pe hipofiză), trec în sange prin intermediul unei vene ce leagă hipotalamusul de hipofiză, constituind ***sistemul port hipotalamohipofizar***. Datorită influenței hipotalamusului asupra celorlalte glande endocrine, prin intermediul hipofizei, ***vorbim de axul hipotalamohipofizar***.

Tabel 2. Hormonii hipotalamici de eliberare și hormonii inhibitori care controlează secreția hipofizară

Hormon	Efectul asupra hipofizei anterioare
Hormonul de eliberare a tiotropinei (TRH/TRF)	Stimulează secreția de hormon de stimulare tiroidiană (TSH) a celulelor tirotrope
Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (GnRH)	Stimulează secreția de hormon foliculostimulant (FSH) și hormon luteotrop (LH) a celulelor gonadotrope
Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH/CRF)	Stimulează secreția de hormon adrenocorticotrop (ACTH) a celulelor corticotrope
Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH/SRF)	Stimulează secreția de hormon de creștere (STH) a celulelor somatotrope
Hormonul de eliberare a prolactinei (PRF)	Stimulează secreția de prolactină (PRL) a lactotropelor
Hormonul de inhibare a eliberării de STH (somatostatină)	Inhibă secreția de STH a celulelor somatotrope
Hormonul de inhibare a prolactinei (PIH)	Inhibă secreția de PRL a lactotropelor

6.4 Hipofiza

Este glandă mică, complexă, localizată într-o cavitate din structura osului sfenoid (unul din oasele mediane de la baza craniului), denumită șua turcească. Hipofiza prezintă 2 lobi: unul anterior (adenohipofiza) și unul posterior (neurohipofiza), care constituie în realitate două glande distincte (cu origine, structură și funcție diferită), lipite una de alta. Forma este elipsoidală, mărimea unui bob de fasole, greutate 0,5-0,8 g.

- Adenohipofiza
 - Reprezintă cea mai mare parte din glandă (2/3)
 - Reglează activitatea mai multor glande endocrine
 - Secretă 7 hormoni: 2 cu efecte asupra celulelor țintă non-endocrine (hormonul de creștere/somatotrop- **STH** și prolactina - **PRL**) și 5 stimulatori (hormon de stimulare tiroidiană - **TSH**, hormonul adrenocorticotrop - **ACTH**, hormonul melanocitostimulator - **MSH**, hormonul foliculostimulant - **FSH** și hormonul luteotrop - **LH**)

- Neurohipofiza
 - Nu secretă hormoni
 - Doar înmagazinează 2 hormoni produși de hipotalamus: **oxitocina** și hormonul antidiuretic - **ADH**

6.4.1 Hormonul de creștere sau hormonul somatotrop (somatotrophic hormone - STH, growth hormone - GH)

Hormonul de creștere/ hormonul somatotrop/ somatotropina - **STH** este un hormon alcătuit dintr-un singur lanț de 191 aminoacizi. STH-ul acționează asupra tuturor țesuturilor organismului stimulând creșterea dimensiunilor celulare și creșterea mitozelor, precum și diferențierea specifică a unor tipuri celulare. Totuși, STH-ul nu este sigurul hormon ce influențează creșterea. Tiroxina, prolactina, androgenii și insulina exercită o acțiune sinergică, în timp ce ACTH-ul și steroizii suprarenalieni au efecte opuse.

Actiuni

- creșterea anabolismului proteic (creșterea ratei de sinteză a proteinelor)
- stimularea mobilizării acizilor grași din țesutul adipos → creșterea concentrației sanguine a acizilor grași liberi și utilizarea acestora pentru obținerea de energie
- scăderea ratei de utilizare a glucozei în organism și stimularea glicogenolizei hepatice → efect hiperglicemiant
- maturarea cartilajelor de creștere → creșterea în lungime a oaselor
- formarea periostului → creșterea osului în grosime

Fizioptologie

Insuficiența secreției de STH antrenează la copil nanismul numit nanism armonios deoarece carenta survine înainte de închiderea cartilajelor și sunt afectate toate elementele scheletului. La adult, **insuficiența** de STH induce astenie severă și casexie (casexia lui Simmonds). Deficitul de STH poate fi consecința unor leziuni prezente la nivelul celulelor secretante de hormon (produse de tumori, hemoragie, iradiere) sau ca urmare a scăderii stimulării hipotalamice.

Excesul de STH determină de copil gigantismul iar la adult, în condițiile în care cartilajele oaselor lungi sunt sudate, excesul de STH determină dizarmonie: creșterea în exces a nasului, limbii, buzelor și a extremităților (boala numită acromegalie, din Greaca: acro = extremitate și megalos = mare).

6.4.2 Prolactina

Prolactina acționează asupra glandelor mamare în timpul lactației, stimulând dezvoltarea țesutului lactogen al glandelor mamare și producția secreției lactate. Secreția sa de către adenohipofiză crește progresiv în timpul sarcinii dar acțiunea sa asupra glandelor mamare este blocată de hormonii placentari: estrogeni și progesteron. După naștere și eliminarea placentei, prolactina eliberată poate acționa asupra glandelor mamare declanșând secreția laptelui care devine manifestă la 2-3 zile de la naștere. Procesul de supt poate declansa uneori eliberarea de prolactina care va stimula secrețiile mamare și în același timp va stimula eliberarea de ocitocina care determină golirea glandei. Prolactina are în același timp un efect de blocaj asupra altor hormoni adenohipofizari, responsabil în mod fiziologic de anovulația din timpul perioadei de alăptare.

Reglare

Secreția este provocată de un reflex nervos al cărui punct de plecare se situează la nivelul terminațiilor senzitive ale mai multor organe periferice: uter, vulva, mamelon.

- Simulează secreția: TRH-ul, endorfinele, angiotensina II, stresul și hipoglicemia, medicamente (fenotiazine, haloperidol, metoclopramid, alfa-metildopa, derivați opiacei, antagoniști pentru histamina de tip H₂).
- Inhibă secreția: dopamina; acest fenomen explică de ce medicamentele precum neurolepticele care blochează receptorii dopaminergici pot antrena o hiperprolactinemie, în timp ce bromocriptina, un agonist al dopaminei, este tratamentul utilizat în hiperprolactinemii.

6.4.3 Hormonii trofici sau stimulinele (ACTH, MSH, TSH, FSH, LH)

- ACTH-ul stimulează secreția corticosuprarenalelor (glucocorticoizii, în principal cortizolul)
- MSH-ul stimulează sinteza de melanină (pigmentul pielii) la nivelul celulelor cutanate – melanocitele
- TSH-ul stimulează secreția hormonală tiroidiană (tiroxina)
- FSH-ul stimulează maturarea foliculară și secreția de estrogeni la femei; gametogeneza (spermatogeneza) la bărbați
- LH-ul declanșează ovulația și stimulează secreția de progesteroni la femei, în timp ce ICSH (echivalentul său la bărbați), stimulează secreția de testosteron de către celulele interstițiale testiculare.

Hipotalamusul reglează secrețiile hipofizare, prin intermediul secreției de neuro-hormoni corespondenți (Tabelul 2).

6.4.4 Oxitocina

Polipeptid alcătuit din 9 aminoacizi.

Actiuni

1. *Efect ocitocic* puternic asupra uterului gravid, în special către sfârșitul perioadei de gestație; stimulează contracțiile uterine în timpul travaliului. Rolul său este esențial în ceea ce privește expulzia fătului în timpul nașterii. Este utilizată în practica obstetricală cotidiană sub formă de extracte naturale sau de derivați sintetici.

2. *Efect lactogen* (facilitază ejecția laptelui din glandele mamare): sucțiunea mamelonului de către nou născut determină un reflex nervos care antrenează eliberarea de oxitocina de către neurohipofiză. Oxitocina transportată de sânge până la nivelul glandelor mamare determină contracția lobilor glandulari mamari, astfel că laptele este expulzat prin intermediul canalelor galactofore până la nivelul mameloanelor. Nu are efect asupra formării laptelui.

3. *Efect vasoconstrictor* - creșterea tensiunii arteriale.

6.4.6 Hormonul antidiuretic ADH (vasopresina)

Polipeptid alcătuit din 9 aminoacizi.

Actiuni

1. *Efect antidiuretic* (diminuarea diurezei), via receptorii V2 renali, prin creșterea reabsorbției facultative a apei la nivelul tubului contort distal (cel mai important). Prin reglarea reabsorbției de apă, ADH-ul controlează astfel concentrația de electroliți din plasmă și din lichidele interstițiale. Pe măsură ce această concentrație crește, anumiți receptori particulari ai hipotalamusului, osmoreceptorii (adiăa sensibili la presiunea osmotică) trimit influxuri nervoase la neurohipofiza, care secretă cantități crescute de ADH.

2. *Efect vasoconstrictor* (creșterea tensiunii arteriale), via receptorii V1 vasculari, prin acțiune asupra musculaturii netede vasculare; aceasta acțiune este relativ slabă.

Reglare

Hipovolemia și/sau hiperosmolaritatea (creșterea presiunii osmotice a sângelui și a lichidului interstitial care stimulează osmoreceptorii) constituie stimulii majori care cresc secreția de ADH de către hipotalamus. Aceasta secreție este inhibată de hipervolemie și de scăderea presiunii osmotice.

Fiziopatologie

Carența de ADH antrenează diabetul insipid caracterizat prin: poliurie (creșterea diurezei); polidipsie (senzația permanentă, imperioasă de sete). Lipsa de ADH provoacă imposibilitatea tubului renal de a reabsorbi normal apa filtrată de glomerul, cu excreția unor cantități importante de urină slab concentrată și dezvoltarea unei deshidratări hipertonică. Pierderile renale de apă sunt astfel compensate de o creștere a consumului de apă. Dacă osmoreceptorii prezenți în hipotalamus sunt distruși, carența de ADH este asociată și cu hipodipsie și deshidratare hipertonică masivă.

Dupa etiologie, se disting:

- diabet insipid central: legat de o patologie hipotalamo-hipofizară: distrucția hipotalamusului (ex. în urma unei boli auto-imune sau ca urmare a unor leziuni ale neurohipofizei)
- diabet insipid renal (nefrogen): în ciuda unei secreții normale de ADH, rinichii sunt insensibili la efectele ADH-lui. Poate fi ereditar sau secundar (ex. afecțiuni renale cronice, anomalii la nivelul receptorilor sau în urma unui tratament medicamentos: amfotericina B, saruri de litiu, anestezie cu metoxifluran)

Excesul de ADH este determinat de creșterea sintezei hipotalamice, ca urmare a leziunilor sistemului nervos central (de origine traumatică, infecțioasă, hemoragică). ADH-ul poate fi sintetizat într-o manieră ectopică (din afara hipotalamusului) de către tumori (anumite carcinoame bronșice) sau de afecțiuni pulmonare ce antrenează o secreție inadecvată de ADH (sindromul Schwartz-Bartter). Hipersecreția de ADH se caracterizează prin diminuarea excreției de apă (oligurie) și o concentrație crescută a constituenților urinari ușor solubili, ceea ce poate duce la formarea de calculi (urolitiază). Simultan, osmolaritatea extracelulară scade (hiperhidratare hipotonică) provocând umflarea celulelor, consecința cea mai periculoasă fiind dezvoltarea edemului cerebral.

6.5 Tiroida

6.5.1 Aspecte generale

Tiroida este un organ impar, situat în partea anterioară și inferioară a gâtului, în fața traheei. Are forma literei H, fiind compusă din 2 lobi (în formă de piramidă) laterali uniți în partea inferioară printr-un istm, ce trece prin fața traheei.

Greutatea: 25-50 g, diametru transversal: 5-7 cm.

Vascularizatia tiroidei este foarte bogată: artera tiroidiana medie - din crosa aortei, 2 artere tiroidiene inferioare - ramuri ale sub-clavicularei și 2 artere tiroidiene superioare - din carotidele externe.

Din punct de vedere structural, tiroida este alcătuită dintr-un înveliș (o capsulă fibroasă), stromă (septe conjunctivale) și parenchimul glandular. Parenchimul glandular este format din lobulii tiroidei, formați la rândul lor din foliculii tiroidieni (care împreună cu stroma alcătuiesc unitatea morfo-funcțională a glandei). Foliculii tiroidieni sunt vezicule care conțin/secretă în porțiunea centrală o substanță coloidală în care se acumulează iod și hormonii tiroidieni. Veziculele conțin două tipuri de celule: i) celule foliculare - ce formează pereții veziculelor și secretă triiodotironina și tiroxina și ii) celulele parafoliculare - ce secretă calcitonină.

6.5.2 Metabolismul iodului

Conținutul total al organismului în iod este de aprox. 50 mg, din care 15 mg se regasesc în glanda tiroida. Aportul alimentar (0,2 mg/zi) se realizează sub formă de iodură, din care 2/3 sunt excretate de rinichi. Iodul este concentrat la nivelul tiroidei, fiind transportat activ datorită unei pompe stimulate de TSH. Următorul pas presupune oxidarea iodurii în iod de către o peroxidază și apoi iodarea tirozinei (care este transportată de tireoglobulină - o glicoproteină dimerică sintetizată de tirocite care servește ca matrice pentru sinteza hormonilor tiroidieni), cu formarea iodotirozinei (poate fi: mono-, di-, tri- sau tetraiodată). Aceasta este apoi stocată în folicul împreună cu tireoglobulina. Creșterea TSH-lui stimulează pinocitoza care permite recaptarea substanțelor stocate în coloid. Acestea ajung în lizozomi; aici are loc hidroliza lor, ceea ce duce la eliberarea *principărilor hormoni tiroidieni, tri-iodotironina (T3) și tetra-iodotironina (T4 sau tiroxina)*, în sânge. Transportul T3 și T4 în sânge se realizează de către proteine, principala proteină transportoare fiind "Thyroxin Binding Globulin" (TBG).

6.5.3 Actiunea hormonilor tiroidieni

- Accelerează metabolismul general al organismului, ceea ce duce la creșterea metabolismului bazal (cu 60-100%) peste valoarea normală.
- Stimulează transportul activ al ionilor prin membranele celulare.
- Influențează creșterea, efectele manifestându-se în principal la copii aflați în plin proces de dezvoltare.
- Cresc consumul de oxigen (oxidarea) la nivelul tuturor celulelor cu utilizarea rezervelor:
 - glucidice: prin stimularea glicogenolizei, gluconeogenezei hepatice și creșterea absorbției glucidelor din intestin → au efect hiperglicemiant
 - lipidice: mobilizează lipidele din țesutul adipos → cu scăderea depozitelor de grăsime dar și cu creșterea consecutivă a concentrației plasmatică de acizi grași liberi
 - proteice: prin pierdere musculară și pierdere osoasă (sita proteică)
- Cresc schimburile respiratorii
- Cresc volumul sanguin circulant, a frecvenței cardiace și a debitului cardiac
- Cresc forța contractilă miocardică
- Accelerează motilitatea gastrică și a ratei de secreție a sucurilor gastrice
- Stimularea apetitului și a aportului de alimente
- Efecte asupra funcțiilor musculare (tremor/ rigiditate, în funcție de concentrația hormonilor)
- Influențează somnul și funcțiile sexuale
- Termoreglarea zonei reci. Fiind hipermetabolizanți, hormonii tiroidieni sunt prin definiție, calorigeni și intervin în lupta organismului contra pierderii calorice în zonele reci.

Calcitonina este un alt un hormon peptidic (alcătuit din 32 aminoacizi) secretat de glanda tiroidă, mai precis la celulele parafoliculare (numite și celulele C) din lichidul interstițial dintre foliculii tiroidieni. Aceasta este responsabilă de scăderea concentrației plasmatică a calciului și are efecte opuse celor induse de parathormon.

6.5.4 Reglarea secreției de hormoni tiroidieni

Reglarea sintezei hormonilor tiroidieni are loc la nivel cerebral și se realizează prin mecanisme de feed-back care acționează la nivel hipotalamic (prin TRH) și hipofizar (TSH). TRH-ul este transportat din

hipotalamus în hipofiza anterioară prin intermediul sistemului port hipotalamo-hipofizar. TSH-ul (tirotropină) este un hormon glicoproteic secretat de hipofiza anterioară. Acesta stimulează apoi secreția de tiroxină și triiodotironina a glandei tiroide. Concentrațiile crescute ale hormonilor tiroidieni în organism (de 1,75 ori față de valoarea normală) produc apoi scăderea secreției de TSH (aproape de zero) a hipofizei anterioare = feedback inhibitor.

6.5.5 Patologia tiroidiană

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul (tireotxicoza) se definește ca o creștere a producției de T3 și T4 a glandei tiroide. La cei mai mulți pacienți cu hipertiroidism apare o creștere de 2-3 ori peste valorile normale a dimensiunii glandei tiroide, hiperplazie asociată și cu creșterea ratei de secreție a hormonilor. Tabloul clinic al tireotxicozei cuprinde:

- Semne generale: astenie, fatigabilitate, apetit crescut, hipertermie moderată, sete, transpirații profuze și termofobie
- Tulburări cardiace: tahicardie, tulburări de ritm (tahiaritmie, palpitații), insuficiența cardiacă
- Tulburări musculare: fatigabilitate la efort / slabiciune musculară
- Tulburări digestive: sindrom diareic
- Tulburări nervoase: tremurături, iritabilitate, hiperexcitabilitate, nervozitate, insomnie, uneori confuzie

Principalele cauze ale hipertiroidismului și mecanismele patogenice implicate sunt:

- ❖ Boala Basedow-Graves – prezenți anticorpi stimulatori (anti-TSH-R) care stimulează celulele foliculare să producă T3 și T4 în exces. În această boală, pe lângă simptomele specifice tireotxicozei, se descrie apariția exoftalmiei (protruziei globilor oculari) și a gușei difuze indolore (creșterea acesteia)
- ❖ Adenom hipofizar – produce hipersecreție de TSH
- ❖ Gușa multinodulară toxică – nodulii tiroidieni acționează independent de reglarea prin TSH și secretă hormoni tiroidieni în exces
- ❖ Tireotxicoze produse de medicamente – consumul excesiv de hormoni tiroidieni

Hipotiroidismul

Hipertiroidismul este patologia tiroidiană cea mai frecventă. Aceasta este caracterizată prin scăderea sintezei de T3 și T4. Tabloul clinic al hipotiroidismului cuprinde:

- Tulburări cardiace: bradicardie, scăderea debitului cardiac, angor de efort, modificări ale ECG
- Tulburări musculare: mușchi duri și dureroși, întârziere la decontractia musculară, crampe
- Tulburări digestive: constipație
- Tulburări nervoase: gesturi lente și inabile, somnolență, parestezii
- Amenoree sau infertilitate

Alte semne și simptome:

- astenie
- creștere în greutate
- față de lună plină
- căderea părului și depilare
- piele uscată
- unghii friabile
- față edemațiată elastică și fermă
- surditate

Principalele cauze ale hipotiroidismului și mecanismele patogenice implicate sunt:

- ❖ hipotiroidism primar (TSH crescut și T4 scăzut) poate fi: congenital, indus medicamentos (litiu, amiodaronă, methimazol), tiroidită Hasimoto (prin mecanism autoimun) și produs ca urmare a ablației tiroidiene
- ❖ hipotiroidism secundar (TSH scăzut și T4 scăzut): ca urmare a hipopituitarismului – deficit de secreție a TSH
- ❖ hipotiroidism terțiar apare ca urmare a unei afecțiuni hipotalamice – cu secreție scăzută de TRH

6.6 Glandele paratiroide

Glandele paratiroide sunt glande vitale; extirparea totală a acestora duce la deces. Paratiroidele sunt glande mici cu formă ovală sau lenticulară (înălțime 4-8 mm, cât un bob de grâu, greutate 50 g) în număr de 4 (nr. variază 2-4). Două parotide (superioare, dreaptă și stângă) sunt situate la

mijlocul feței postero-laterale a lobilor tiroidieni și alte două parotide (inferioare dreaptă și stângă) sunt situate la baza lobilor tiroidieni.

Glandele paratiroide secretă un hormon hipercalcemiant, parathormonul (PTH).

Actiuni PTH

- la nivelul oaselor: resorbție osoasă, mobilizarea calciului osos
- la nivelul rinichilor: creșterea reabsorbției tubulare a calciului
- la nivelul intestinului: creșterea absorbției intestinale a calciului

Patologia paratiroidiană

Hiperparatiroidismul reprezintă producția excesivă de PTH cu instalarea consecutivă a hipercalcemiei ($>2,6\text{mmol/l}$). Tabloul clinic curpinde:

- Semne generale: astenie, fatigabilitate la efort, polidipsie
- Semne cardio-vasculare: HTA, tahiaritmie, scurtarea QT
- Semne digestive: anorexie, greturi, varsaturi, dureri abdominale
- Semne urinare: colică nefritică
- Semne osteoarticulare: dureri osoase, fracturi, tumefacții indolore
- Semne neurologice: tulburări PSY, apatie, hipotonie, areflexie osteotendinoasă

Etiologia hipercalcemiilor

Hiperparatiroidism primitiv (în peste 55% din cazuri) produs de: adenom unic (tumoră benignă), hiperplazia celor 4 glande, cancer paratiroidian (foarte rar)

Hiperparatiroidism secundar produs de: i) deficitul sever de Ca^{2+} și vitamina D \rightarrow hipersecreție de PTH \rightarrow hiperplazie glandulară difuză \rightarrow hipercalcemie; ii) cel mai frecvent (în insuficiența renală cronică): scăderea producției de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, scăderea absorbției intestinale de calciu, rezistența scheletală la PTH și retenția renală de fosfat \rightarrow hiperplazie glandulară difuză \rightarrow hipercalcemie.

Hipoparatiroidismul reprezintă insuficiența de PTH. Tabloul clinic curpinde:

- Semne neuro-musculare: criză de tetanie, mână în gheara, spasm carpopedal
- Convulsii, sindrom depresiv sau confuzional
- Cataractă corticală (frecvent)

- Tulburări ale fanerelor (hipocalcemiile cronice)
- Tulburări cardiace: de ritm (fibrilații atriale, alungirea QT)

Etiologia hipocalcemiilor: carența de vitamină D, insuficiența renală, chirurgie tiroidiană (tiroidectomie), idiopatic (sporadic, familial sau autoimun), secundar unei hipomagnezemii.

Calciul și vitamina D

Vitamina D facilitează resorbția intestinală a Ca^{2+} . În doze moderate, favorizează calcificarea osoasă, dar în doze excesive, poate determina osteoliză.

Există 2 forme: ergocalciferolul (vitamina D2), furnizată de alimentație și colecalciferolul (vitamina D3), produsă la nivelul pielii sub influența razelor ultraviolete. Cele 2 forme suferă o primă hidroxilare (activare) în ficat → 25-hidroxi D3. A doua hidroxilare are loc în rinichi → 1, 25 (OH)₂ D3 = forma activă a vitaminei D3.

Ultima etapă se află sub controlul PTH-lui și a STH-ului, care cresc viteza celei de-a 2a hidroxilări și a concentrației plasmatică a 1, 25 (OH)₂ D3.

Calciul există în organism sub 2 forme: sub formă legată și sub formă liberă. Peste 99% din Ca^{2+} este legată și asociată structurilor osoase. Calciul liber se găsește în mediile intra- și extracelulare. Calcemia totală este repartizată în:

- O fracțiune legată de proteinele plasmatică (în special de albumină) = fracțiunea non difuzabilă;
- O fracțiune nelegată de proteinele plasmatică = fracțiunea difuzabilă: calciul ionizat și complexele cu calciu

Concentrația plasmatică normală a calciului: 9 - 11 mg% .

Calciul joacă un rol crucial în numeroase procese biologice:

- ❖ contractia musculară
- ❖ activarea coagulării
- ❖ conducerea nervoasă
- ❖ compunerea scheletului
- ❖ acțiuni extracelulare diverse (ex.: activarea coagulării);
- ❖ acțiuni intracelulare numeroase.

Reglarea calcemiei se realizează prin acțiunea a 2 hormoni antagoniști: PTH și calcitonina, astfel: scăderea calcemiei crește secreția de PTH și

scade secreția de calcitonină; creșterea calcemiei scade secreția de PTH și crește secreția de calcitonină.

6.7 Glandele suprarenale

Glandele suprarenale sunt 2 glande mici aplatizate, în formă de căciulă, situate deasupra celor 2 rinichi. Prezintă o parte centrală (numită medulara / medulosuprarenală) și o parte periferică (corticala / corticosuprarenală) care secretă hormoni suprarenalieni indispensabili vieții.

Medulosuprarenala secreta 2 catecolamine: adrenalina și noradrenalina, denumite și epinefrina și norepinefrina. Acțiunile celor 2 hormoni sunt asemanatoare și diferă doar din punct de vedere cantitativ.

Corticosuprarenala prezintă de la periferie către profunzime 3 zone celulare, fiecare asigurând o secreție hormonală specifică:

1. Zona glomerulară secretă hormonii mineralocorticoizi, necesari menținerii concentrației ionilor (sodiu, potasiu, clor) în lichidele extracelulare (plasma și lichidele interstițiale): **ALDOSTERONUL**.

2. Zona fasciculară secretă hormonii glucocorticoizi, necesari pentru controlul metabolismului glucozei, proteinelor și lipidelor: **CORTIZOLUL**. În plus, au un efect anti-inflamator important și acționează și asupra metabolismului hidro-electrolitic.

3. Zona reticulară secretă **ANDROGENII**.

Catecolaminele – acțiuni și reglare:

- Acțiuni cardio-vasculare: vasoconstricție generalizată, tahicardie, creșterea debitului cardiac, HTA
- Acțiuni metabolice, intense: metabolismul glucidic (hiperglicemie), metabolismul lipidic (mobilizarea grăsimilor de rezervă)
- Acțiuni asupra mușchilor netezi și viscerelor: dilatație bronșică, încetinirea peristaltismului gastric și intestinal, contracția sfincterelor viscerale (vezică, tub digestiv)
- Midriază
- Reglare: reacționează rapid la situații de urgență: hipotensiune arterială (hemoragie, soc), efort muscular, frig, emoții, durere, hipoglicemie; declanșarea secreției se realizează exclusiv pe cale nervoasă (cale simpatică)

Aldosteronul – acțiuni și reglare:

- acționează în special la nivelul tubilor distali și a tubilor colectori ai nefronilor
- stimulează absorbția Na^+ și a apei, precum și excreția de K^+
- acționează independent de activitatea hipofizară; dependent de volumul de sânge circulant și valoarea tensiunii arteriale, activat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Glucocorticoizii – acțiuni și reglare:

- efect catabolizant asupra sistemului osos și metabolismului proteic
- mențin tonusul vasomotor simpaticoadrenergic și controlează permeabilitatea vasculară
- produc imunodepresie prin scăderea numărului de eozinofile, bazofile și limfocite circulante
- determină inhibarea eliberării de histamină
- stimulează sistemul nervos central
- cresc secreția gastrică de HCl
- determină retenție hidrosalină și pierdere de K^+
- produc hiperglicemie prin creșterea gluconeogenezei, creșterea glicogenolizei hepatice și scăderea consumului periferic de glucoză
- stimulează lipoliza → ↑ concentrația acizilor grași liberi plasmatici
- reglare prin comandă hipofizată, prin ACTH

Patologia suprarenaliană

Insuficiența suprarenaliană este caracterizată în principal prin lipsa de cortizol și de aldosteron.

Semne și simptome:

- Astenie marcată, globală
- Melanodermie (hiperpigmentarea zonelor descoperite)
- Scădere în greutate și anorexie
- Hipotensiune și hipoglicemie
- Tulburări digestive: dureri abdominale, diaree

Insuficiența suprarenaliană acută poate fi descoperită întâmplător (simptomatologia clinică + modificările biochimice) sau în caz de stres major (traumatisme, chirurgie, alte afecțiuni severe) sau ca urmare a lipsei tratamentului. Insuficiența suprarenală acută reprezintă o urgență, se asociază colaps cardio-vascular, adinamie extremă, grețuri și vărsături profuze.

Etiologie:

- Tuberculoza suprarenalelor: extrem de rară în prezent
- Boala Addison : atrofie corticală de origine auto-imună (femei cu vârsta între 30-40 ani)
- Secundar corticoterapiei pe termen lung

Sindromul Cushing reprezintă hiperproducția de hormoni glucocorticoizi (cortizol în principal) și androgeni de către glandele suprarenale.

Semne și simptome:

- Obezitate facio-tronculară: față cu aspect de lună plină, eritrozică, cu o repartitie anormală a grasimii.
- Amiotrofie cu astenie musculară majoră
- Semne cutanate: vergeturi violacee, acnee, hiperpilozitate, hirsutism (calvitia la nivelul lobilor temporali, hipertrofia clitorisului).
- Uneori melanodermie
- Pacientul poate prezenta și HTA, diabet zaharat latent, osteoporoză, amenoree, tulburări psihice

Etiologie:

- Boala Cushing în $\frac{3}{4}$ din cazuri - adenom corticotrop (secretant de ACTH)
- Tumori suprarenale benigne sau maligne
- Iatrogen, produs de către corticoizi

7. METABOLISMUL HIDROELECTROLITIC

7.1 Echilibrul hidric

Echilibrul hidric reprezintă diferența dintre intrările de apă și iesețile de apă din organism. În condiții normale organismul își menține echilibrul hidric (homeostazia hidrică). Apa din organism provine două surse principale: alimentară (aproximativ 2100ml/zi) și metabolică (aproximativ 200 ml/zi, apa formată în organism prin oxidarea carbohidraților). Lichidul din organism este distribuit în două compartimente: lichidul intracelular (40% din greutatea corpului) și lichidul extracelular (20% din totalul de apă din organism, care cuprinde la rândul lui: lichidul interstitial (75%) și plasma sanguină (25%).

Eliminarea apei are loc prin sudorație (100-200 ml/zi), urină (1200-1500 ml/zi), materii fecale (100-200 ml/zi), respirație (la nivel cutanat, 350 ml/zi) și la nivel pulmonar (350 ml/zi). Cantitatea de apă totală din organism variază cu vârsta și sexul: la copiii nou născuți este de 80% dar scade la 65% spre vârsta de 1 an, la adulții tineri de sex masculin cantitatea de apă este de 60%, în timp ce la sexul feminin este de 50%.

Rolurile apei în organism:

- Solvent pentru substanțe organice și anorganice
- Mediu de desfășurare a proceselor de biosinteză și biodegradare
- Transportor
- Asigurarea desfășurării normale a mecanismelor homeostazice

Tulburări ale echilibrului hidric

Deshidratarea

Cauze:

- hemoragie, plasmoragie
- diureza osmotică din diabetul zaharat
- pierderi de lichide digestive (diaree, vărsături, fistule digestive)
- pierderi cutanate (febră, expunere la un mediu supraîncălzit)

Manifestări:

- senzație de sete
- globi oculari hipotoni
- piele și mucoase uscate
- scăderea turgorului cutanat

- scădere în greutate
- tulburări hemodinamice (□ TA, □ FC, puls slab) până la șoc hipovolemic

Modificări:

- hemoconcentrație
- creșterea osmolalității plasmatice normale

Hiperhidratarea

Cauze:

- insuficiența cardiacă congestivă cu o creștere a ingestiei de Na⁺
- nefropatii cu creșterea retenției de Na și apă
- insuficiență hepatică
- corticoterapia, sindromul Cushing

Manifestări:

- creștere în greutate
- turgescență jugulară
- edeme locale
- edem pulmonar (dispnee)
- edem sistemic

Modificări:

- hemodiluție
- scăderea osmolalității plasmatice normale

Patologie – edemele

Edemele reprezintă hiperhidratări izotone localizate în spațiul interstițial. Sunt produse prin extravazarea de lichid din capilare sau prin obstrucție limfatică, de diferite cauze

1. Presiunea capilară crescută

- retenție renală excesivă de apă și sare (insuficiența renală, exces de mineralocorticoizi)

- presiune venoasă ridicată (insuficiență cardiacă, staza venoasă, insuficiența pompelor venoase)

2. Scăderea proteinelor plasmatică

- pierderi de proteine prin urină

- pierderi prin lipsa tegumentară (arsuri, răni)

- sinteza proteică insuficientă (boli hepatice, deficit de aport)

3. Permeabilitate capilară crescută
 - reacții imune ce produc eliberare de histamină sau alte substanțe imune
 - toxine
4. Blocajul drenajului limfatic

Elemente clinice:

- mărirea regiunii (creștere de volum)
- stergerea reliefulor anatomice
- godeu (la apăsare de regula pe un plan osos)

Descriere:

1. *Localizare:* edemele generale apar initial in anumite zone de electie iar apoi se generalizeaza
2. *Culoare:* - edemul inflamator sau alergic – rosu
 - edemul renal – alb
 - edemul cardiac si venos – cianotic (dermatita ocra)
3. *Aspect:* - In stadiul de constituire: intinse, lucioase. Apoi se constituie fine pliuri longitudinale, iar pe coapse si abdomen apar vergeturi. Edemele cronice duc la ingrosarea si cartonarea tegumentului.
4. *Temperatura:* - crescuta - edemul inflamator
 - normala in edemul renal
 - scazuta in edemul cardiac
5. *Consistentă:* - edemul renal - moale pufos, lasa usor godeu
 - edemul inflamator si venos - mai dur, lasa mai greu sau deloc godeu la apasare
 - edemele cronice, mai ales cele cardiace si venoase se insotesc de o proliferare fibroblastica ce face ca edemul sa devina cartonat

7.2 Echilibrul electrolitic

Valori normale pentru adulti:

- Calciu: 4.5 - 5.5 mEq/L
- Clorura: 97 - 107 mEq/L
- Potasiu: 3.5 - 5.3 mEq/L
- Magneziu: 1.5 - 2.5 mEq/L
- Sodiu: 136 - 145 mEq/L

Sodiul este principalul cation extracelular, cu rol în reglarea activității osmotice a lichidului extracelular și reglarea echilibrului acido-bazic (bicarbonat de sodiu).

Eliminarea: renală, gastro-intestinală (pierderile cresc în caz de diaree, vărsături), transpirație-pierderi neglijabile (crește în caz de exerciții fizice crescute), cutanată (pierderi crescute în caz de arsuri întinse).

Diselectrolitemii:

1. Hiponatremia

Apare când $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/l}$

Cauze:

- Prin pierderi renale de Na^+
- La creșterea volumului extracelular (aport excesiv de lichide)
- Pierderi digestive

Manifestari :

- Edeme cu godeu
- Crampe, slabiciune musculara
- Cefalee, letargie
- Greturi, varsaturi

2. Hipernatremia

Apare când $\text{Na}^+ > 150 \text{ mEq/l}$

Cauze:

- Diabetul insipid
- Pierderi de apa in exces fata de sodiu
- Aport excesiv de sare
- Aport insuficient de apă la bătrâni, nou născuți, comatoși, cu reflex de sete abolit

Manifestari :

- Piele, mucoase uscate
- Cefalee, agitatie
- Scaderea volemiei
- Hipotensiune arteriala

Potasiul este principalul cation intracelular, cu rol în reglarea echilibrului acido-bazic, în conducerea nervoasă și excitabilitatea mușchilor scheletici, în transformarea glucozei în glicogen și în transformarea aminoacizilor în proteine.

Diselectrolitemii:

1. Hipopotasemia

Apare cand $K^+ < 3$ mEq/l

Cauze:

- Captarea intracelulară de K^+ : alcaloză metabolică, administrarea de insulină
- Pierderi renale: diureză crescută (administrarea de diuretice de ansă și tiazidice), exces de glucocorticoizi (Sindrom Cushing), afecțiuni tubulare renale, pierderi gastro-intestinale, reducerea aportului alimentar

Manifestari :

- Senzație intensă de sete
- Crampe musculare, paralizie
- Greturi, varsături
- Confuzie, depresie
- Aritmii, hTa ortostatică

2. Hiperpotasemia

Apare atunci când $K^+ > 5,3$ mEq/l

Cauze:

- Aport crescut de antibiotice care conțin K^+ , administrare IECA/sartani
- Eliberarea K^+ din celule: acidoză metabolică, arsuri, chimioterapie antitumorală, deficit de insulină
- Eliminarea renală deficitară: insuficiență renală acută/ cronică, administrare de diuretice care economisesc K^+

Manifestari :

- Crampe musculare
- Risc de stop cardiac
- Diaree, crampe intestinale
- Slăbiciune, ameteală

8. SISTEMUL NERVOS

8.1 Aspecte generale

A. *Sistemul nervos central (SNC)*, numit și nevrax, cuprinde două segmente: *i) encefalul*, care este situat intra-cranian și este format la rândul său din mai multe porțiuni: creierul (cele două emisfere cerebrale și diencefalul), trunchiul cerebral și cerebelul și *ii) măduva spinării*, care este situată intra-rahidian și separă encefalul de bulbul rahidian.

B. *Sistemul nervos periferic (SNP)*, reprezentat de nervi care își au originea la nivelul nevraxului. Acești nervi sunt grupați în: *i) nervi cranieni* care aparțin trunchiului cerebral – 12 perechi de nervi care inervează extremitatea cefalică și *ii) nervi rahidieni* care aparțin măduvei spinării – sunt destinați trunchiului și membrilor

SNP prezintă 2 tipuri de căi:

- Calea senzitivă sau aferentă: neurofibre aferente somatice (piele, mușchi scheletici și articulații) și viscerale (viscere). Transport către SNC a impulsurilor provenite de la receptorii senzoriali
- Calea motorie sau eferentă: neurofibre motorii care transmit organelor efectoare (mușchi și glande) influxurile provenind de la SNC care declanșează răspunsuri motorii.

Calea motorie se poate subdiviza în 2 părți:

- Sistem nervos somatic sau voluntar (SNS): Relația organismului cu mediul
- Sistem nervos autonom sau vegetativ (SNA/SNV): este un sistem involuntar reprezentat de ansamblul centrilor și nervilor care controlează viscerele, glandele, vasele sanguine și echilibrul mediului intern (homeostazia). Subdivizat în două componente antagoniste și complementare:
 - *sistemul nervos parasimpatic*
 - *sistemul nervos simpatic*

8.1.1 Funcțiile sistemului nervos (SN)

Sistemul nervos asigură funcționarea ansamblului de organe necesare pentru menținerea vieții, prin intermediul diferiților receptori situați în tot corpul (piele, viscere, mușchi) care transmit impulsuri prin intermediul nervilor aferenți senzitivi și prin căile de conducere centrale –

substanța albă. SNC-ul apoi elaborează un răspuns efector prin intermediul sinapselor situate la nivelul substanței cenușii, răspuns transmis la nivelul efectorilor (mușchi, glande secretorii) prin nervi eferenți motori.

- Recepția stimulilor și transformarea lor în semnal nervos
- Conducerea influxului nervos spre creier pe calea nervilor care constituie SNP
- Integrarea informațiilor aferente pentru a elabora un răspuns adaptat
- Transmiterea răspunsului spre efectori

SN are trei funcții fundamentale:

Funcția senzorială: prin intermediul milioane de receptori senzoriali, primește informația senzorială asupra modificărilor care au loc atât în interiorul, cât și în exteriorul organismului.

Funcția integrativă: analiza informației senzoriale și determinarea acțiunii în consecință; integrarea mesajelor.

Funcția motorie: răspuns la integrarea care activează efectorii (muschi sau glande).

8.1.2 Receptorii

Un receptor este structură capabilă să transforme un stimul fizic sau chimic în mesaj nervos, un proces numit și transducere. Receptorii sunt diseminați în organism și integrați astfel în aparatele senzoriale.

Clasificare:

După tipul de sensibilitate:

I. Receptorii ai sensibilității superficiale (sau exteroceptori): sunt situați la nivelul pielii și al organelor de simț și sunt stimulați de modificările mediului. Sunt formați din celule specializate în percepția modificărilor minime de mediu și în transmiterea acestor informații căilor nervoase aferente.

- Receptorii de contact
 - mecanoreceptorii pielii, responsabili de senzația tactilă
 - nociceptorii pielii, care sunt fie termoreceptori (căldură/frig), fie algoreceptori (durere)
 - chemoreceptorii, situați la nivelul mucoasei olfactive (miros) sau la nivelul limbii (gust)

- Telereceptorii
 - fotoreceptorii ochiului, sensibili la lumină
 - mecanoreceptorii urechii, sensibili fie la sunete, fie la echilibru
 - termoreceptorii pielii, sensibili la radiațiile infraroșii

II. Receptorii sensibilității profunde (sau proprioceptori):

- Receptorii aparatului locomotor:
 - receptori articulari: sensibili la mișcări și la poziția articulațiilor
 - receptori musculari: sensibili la mișcare și la poziția mușchilor scheletici
- Baroreceptorii: sunt receptorii sensibili la presiune
- Chemoreceptorii: testează compoziția chimică a lichidelor organismului și intervin în reglarea anumitor constante biochimice.

8.2 Organizare structurală – neuroni, nervi și influx nervos

SN este compus din miliarde de celule nervoase (neuroni) și din celule de susținere (celule gliale) care formează o rețea complexă și riguros organizată.

Neuronul este unitatea structurală și funcțională a SN. Neuronii sunt celule care nu se reproduc, cu o longevitate mare și metabolism curescut (reprezintă 5% din greutatea corporală și 20% din consumul de energie). Fiecare neuron este format din:

- Un corp celular sau soma:
 - conține nucleul celular, citoplasma și organitele celulare clasice
 - forma variabilă
 - centru direcțional și metabolic al neuronului
 - asigură sinteza unui mare număr de constituenți necesari structurii și funcțiilor neuronului
- Prelungiri fine = axon și dendrite
 - dendrite: sunt prelungiri de forma neregulată, numeroase și scurte; reprezintă pol de recepție al informațiilor
 - axon: reprezintă polul de ieșire al neuronului; are aspect neted și diametru uniform pe toată lungimea traseului sau origine la nivelul conului de emergență situat la baza somei; are lungime variabilă.

Axonul este învelit la exterior de un înveliș „izolant”, teaca lui Schwann. Majoritatea axonilor prezintă, în plus, un înveliș exterior gros, o altă teacă, numită de mielina, substanță grasă de culoare albă.

Tipuri de neuroni:

- *Neuroni senzoriali:* relativ lungi - captează mesajele receptorilor senzoriali și le comunică sistemului nervos central
- *Neuroni motori:* lungi - conduc comanda motorie a cortexului la măduva spinării sau de la măduva la mușchi
- *Interneuroni:* cei mai numeroși – realizează interconexiunile dintre diferiții neuroni din interiorul creierului sau ai măduvei spinării

Nervii

Nerv ← Fascicule ← Fibre nervoase ← Axon + dendrite

Fibrele nervoase pot fi, în funcție de prezența tecii de mielină, fibre mielinice și amielinice. Teaca de mielină este un bun izolant electric deoarece împiedică parazitarea cu mesaje nervoase provenite de la alte fibre și permite de asemenea un mod eficient de propagare a impulsului, prin conducere saltatorie (din nod Ranvier în nod). Majoritatea nervilor sistemului nervos central, precum și nervii sistemului nervos autonom parasimpatic, sunt formați din fibrele albe sau mielinice, cu o teacă de mielină groasă și care prezintă o conducere rapidă a influxului nervos. Restul nervilor sistemului nervos central, precum și majoritatea nervilor sistemului nervos autonom simpatic, sunt formați din fibre gri sau amielinice, cu o teacă de mielină subțire și care prezintă o conducere lentă a influxului nervos.

După direcția influxului nervos nervii:

- *Nervii aferenți senzitivi:* vehiculează informațiile de la periferie (piele, mușchi, articulații sau organe) spre centrul director (măduva spinării sau trunchiul cerebral) - influx centripet.
- *Nervii eferenți motori:* vehiculează informațiile de la centru (nevrax) spre organele efectoare (mușchi și glande) - influx centrifug.
- *Nervii periferici:* sunt adesea micști, senzitivi și motori (și de asemenea vegetativi).

Celulele gliale

Glia reprezintă țesutul de susținere, fiind mediul de care au nevoie neuronii. Există 2 tipuri de celule gliale:

- Celulele gliale ale sistemului nervos central (glia centrală) care cuprind:
 - macroglia (rol nutritiv și de barieră hematoencefalică)
 - oligodendroglia (asigură formarea mielinei la nivelul SNC)
 - microglia (rol în fagocitoză)
- Celulele gliale ale sistemului nervos periferic (glia periferică) care cuprind:
 - celulele Schwann (asigură formarea mielinei la nivelul SNP).

Sinapsa

Comunicarea între doi neuroni se face la nivelul sinapsei (din greacă sun = cu, și aptein = împreună) sau prin joncțiunea între arborizațiile terminale axonului unui neuron cu dendritele neuronului vecin. Sinapsa este cea care determină sensul influxului nervos. Sinapsa nervoasă este joncțiunea între două celule nervoase: un axon (mai rar o dendrită) aparținând unui neuron numit presinaptic se unește cu o dendrită, un alt axon sau corpul neuronal al unui alt neuron, numit postsinaptic. Ea reprezintă locul de transfer al informațiilor între acești doi neuroni.

Clasificare (după modul de funcționare):

- *sinapsa electrică (mai rară):* este o joncțiune deschisă, comunicarea dintre cei doi neuroni efectuându-se prin intermediul unor canale de natură proteică. Aceste structuri se mai numesc și “gap-junctions” în engleză. Transmiterea semnalului în acest tip de sinapsă este foarte rapidă (câteva microsecunde) fie într-o singură direcție, fie în ambele direcții (bidirecțională). Nu există timp de latență între înregistrarea curentului presinaptic și a celui postsinaptic.
- *sinapsa chimică:* este formată din:
 - buton sinaptic: vezicule sinaptice de dimensiuni mici, suspendate în citoplasma – contin neurotransmitorii
 - regiunea receptoare – mai multe tipuri de receptori specifici. Fiecare tip de receptor corespunde unui anumit tip de neurotransmitator. Acești receptori sunt situați pe membrana unei dendrite/pe corpul celular al neuronului postsinaptic. Între cele 2 regiuni se află fanta sinaptică, un

spatiu umplut de lichid interstitial care impiedica contactul direct între cele 2 regiuni. Transmiterea influxului nervos este unidirecțională și presupune: influx nervos → buton sinaptic → veziculele eliberează neurotransmițătorii în fanta sinaptică → aceștia interacționează cu receptorii specifici post-sinaptici → influx nervos (post-sinaptic). La câteva secunde după ce-și exercita efectul, neurotransmițătorii sunt degradați de enzime în fanta sinaptică, recuperați în butonul sinaptic, sau absorbiți în sânge.

Actul reflex

Mecanismul fundamental de funcționare a sistemului nervos este actul reflex sau reflexul. Actul reflex reprezintă reacția de răspuns a centrilor nervoși atunci când o zonă receptoare este stimulată. Un arc reflex reprezintă un lanț neuronal interpus între receptor (R) și efector (E), care trece printr-un centru nervos. Cel mai simplu arc reflex presupune existența a doi neuroni: unul senzitiv și unul motor. Primul neuron (aferezent) este localizat în ganglionul spinal sau senzitiv al nervului cranian. Prin prelungiri centrale neuronul aferent face legătura cu neuronul intercalar situat în coarnele posterioare ale substanței cenușii a măduvei spinării. Axonii acestui neuron se conectează apoi cu al treilea neuron, motor (efector). Prelungirile acestui neuron pătrund SNC (în structura nervului spinal sau a nervului cranian), prin care ajung la efector.

Baza anatomică a actului reflex este arcul reflex alcătuit deci din cinci componente: R, calea aferentă, centrul nervos, calea eferentă și E.

Neurotransmițătorii

Un neurotransmițător este o substanță chimică eliberată de un neuron la nivelul sinapsei și care modifică în mod specific activitatea unei alte celule. Acesta este fie stocat, fie sintetizat la nivelul terminațiilor presinaptice și eliberat în fanta sinaptică ca răspuns la stimularea unui element presinaptic (eliberare dependentă de calciu). Eliberarea se realizează în cantități suficiente pentru a induce un răspuns al unui element postsinaptic. Neurotransmițătorul prezintă receptori specifici postsinaptici (aplicarea moleculei pe membrana postsinaptică reproduce efectul neurotransmițătorului endogen) și este inactivat în mod specific (prin recaptare sau degradare).

Exemple:

1. Acetilcolina: primul neurotransmițător descoperit este eliberată la nivelul sinapselor neuronilor sistemului nervos periferic. Aceste sinapse care utilizează acetilcolina ca neurotransmițător se numesc sinapse colinergice. Acetilcolina se fixează pe receptorii prezenți la suprafața neuronului postsinaptic. Acești receptori sunt de două tipuri principale: nicotinici și muscarinici.

2. Monoaminele: sunt sintetizate plecând de la aminoacizi, sunt reprezentate de:

2.A *catecolamine (derivate din tirozină):* dopamină, noradrenalină și adrenalina (sau norepinefrină, epinefrină) - sintetizate de celulele medulosuprarenale și de neuronii postganglionari ai sistemului nervos simpatic. Adrenalina acționează atât ca neurotransmițător la nivelul sistemului nervos central, cât și ca hormon la nivelul circulației sanguine. Noradrenalina este în principal un neurotransmițător al sistemului nervos simpatic periferic, dar se găsește și în sânge

2.B *Serotonina (sau 5-hidroxi-triptamina, derivată din triptofan)* - acționează prin legarea de receptori specifici situați la nivelul membranei celulelor țintă (receptori serotoninici: 5-HT1 până la 5-HT7). Ea intervine în reglarea funcțiilor cum sunt termoreglarea, comportamentul alimentar și sexual, ciclul veghe-somn, durerea, anxietatea sau în controlul motor.

2.C *Histamina (derivată din histidină)*

3 Aminoacizii:

- excitatori: acidul glutamic, acidul aspartic
- inhibitori: GABA (acid gama-amino butiric), glicina

4. Endorfinele (*morfine endogene*) sunt molecule similare opiaceelor.

Influxul nervos

Ca toate celulele excitabile, fibra nervoasă se caracterizează printr-un potențial de repaus (-70mV) datorită diferenței de sarcini electrice prezente la exteriorul membranei axonale (încărcată pozitiv), și interiorul fibrei (încărcată negativ). Această diferență de încărcare electrică se datorează diferenței de compoziție ionică între mediile lichidiene extra și intracelulare.

Tranzmiterea influxului nervos presupune existența unei variații tranzitorii a potențialului membranal, declansat în urma unei stimulări.

Acesta se propagă la nivelul axonului. Neuronii nu au același prag de declanșare. Potențialul de acțiune se propaga doar într-un singur sens și nu scade în intensitate cu creșterea distanței.

Potențialul de acțiune presupune mai multe etape:

- Depolarizarea

Deschiderea canalelor de Na^+ Scade potențialul membranelor și permeabilitatea membranei pentru sodiu crește. Interiorul membranei este mai puțin negativ și potențialul membranelor se apropie de zero.

- Repolarizarea

Se produce la același nivel unde a avut loc depolarizarea inițială. Se deschid canalele de K^+ , inițial închise. Ieșirea ionilor de potasiu restabilește repartitia încărcăturii electrice. Exteriorul membranei redevine pozitiv.

- Hiperpolarizarea

Se produce în timp ce potențialul membranelor crește și devine mai negativ ca potențialul de repaus.

Influxul nervos sau potențialul de acțiune este o undă de inversiune a polarității în fiecare punct succesiv al fibrei. Curentul se va propaga din punct în punct până la extremitatea axonului cu o viteză lentă de 0.1-2 m/s. Această inversiune a polarității (sau depolarizare) permite intrarea rapidă a sodiului în celulă și interiorul celulei devine pozitiv, iar exteriorul negativ. Între punctul excitat de la suprafața celulei (adică încărcat negativ) și punctul situat chiar înaintea lui, neexcitat încă (și deci încărcat pozitiv) apare un curent foarte localizat. Acest curent va induce inversiunea permeabilității celulare la nivelul punctului situat chiar înaintea. Astfel, curentul se va propaga din punct în punct până la extremitatea axonului. Imediat după trecerea potențialului de acțiune, are loc ieșirea sodiului prin intervenția pompei celulare de sodiu, cu revenirea polarității la valoarea normală de repaus, repolarizarea fiind întotdeauna puțin mai lentă decât depolarizarea sau inversiunea polarității.

8.3 Organizare structurală - Sistemul nervos central (SNC)

Protecția SNC este realizată de:

- Meninge
 - Dura mater: aflată în contact cu pereții osoși și care conține în dedublările sale sinusurile venoase

- Arahnoida: aflată între cele două. Ea este formată din două foițe:
 - foița parietală: aderentă la dura mater
 - foița viscerală: în contact cu pia mater
- Pia mater: aflată în contact strâns cu sistemul nervos
- Lichidul cefalo-rahidian:
 - produs de plexurile coroide → umple ventriculii → se varsă în spațiul subarahnoidian prin spațiile de la nivelul celui de-al 4lea ventricul → umple spațiul subarahnoidian unde formează o perna de lichid; este reabsorbit de sânge la nivelul meningelui
 - rol de protecție mecanică a encefalului și a măduvei spinării.
 - compoziția - asemănătoare cu cea a plasmii, dar conține numai 0,5g glucide/l și nu conține deloc celule.
- Bariera hemato-encefalică:
 - este reprezentată de existența unor joncțiuni strânse, aproape etanșe, între celulele endoteliale ale capilarelor encefalului. Joncțiunea strânsă formează o barieră cu permeabilitate selectivă și lasă să treacă în LCR doar anumite substanțe (glucoză, alcool, unele medicamente și droguri).

Sistemul nervos central/ nevrax este alcătuit din două componente principale:

1. Encefal (creier)

- telencefal (emisfere cerebrale)
- diencefal
- cerebel
- trunchi cerebral

2. Măduva spinării

3.3.1 Encefalul (creierul)

Encefalul este format din ansamblul formațiunilor nervoase conținute în cutia craniană. Este locul facultăților psihice superioare, al conștienței de sine, acțiunilor voluntare, memoriei, reflexiei și diverselor

stări psihologice. Creierul conține un număr de neuroni evaluat la aproximativ 10 miliarde.

Telencefalul - Emisferele cerebrale

Telencefalul reprezintă partea cea mai voluminoasă a encefalului. Acesta este alcătuit din două emisfere cerebrale (dreaptă și stângă) care sunt separate prin fisura longitudinală a creierului. În porțiunea mijlocie emisfera dreaptă și cea stângă sunt unite prin printr-o porțiune de substanță albă, numită corpul calos.

La exterior, cele două emisfere cerebrale au un aspect cutat, prezentând trei șanțuri mai accentuate, numite scizuri. Scizurile împart fiecare emisferă în patru lobi (frontal, temporal, parietal, occipital), fiecare conținând un număr de circumvoluțiuni.

- Lobul frontal: rationament, planificare, modularea emotiilor, implicatii in personalitate, initierea miscarilor voluntare (partea posterioara), transformarea ideilor in cuvinte.
- Lobul parietal: perceptia senzoriala (gust, atingere, temperatura, durere), integrarea semnalelor auditive si vizuale in relatie cu amintirile, intelegerea limbajului scris si vorbit.
- Lobul temporal: tonalitatea sunetelor, intelegerea sensului cuvintelor (partea superioara), formarea si rememorarea amintirilor, memoria vizuala si verbala (temporal stang).
- Lobul occipital: decodarea informatiei vizuale (forma, culoare, miscare).

La interior, emisferele cerebrale sunt organizate în substanța cerebrală (*cu substanța cenușie și substanța albă*) și sistemul ventricular.

- *Substanța cenușie* este formată din: scoarța cerebrală (cortexul cerebral) și nucleii profunzi (nucleii centrali: nucleul/corpus striat, nucleul claustrum și amigdala).

De obicei, complexul amigdalian este studiat în cadrul sistemului limbic. Din punct de vedere clinic, în cadrul nucleilor centrali, alături de nucleul striat se asociază: (i) diencefalul (nucleul subtalamic) și (ii) mezencefalul (substanța neagră).

- *Substanța albă* este dispusă în centru. Ea este alcătuită din căi ascendente și căi descendente care unesc creierul cu regiunile inferioare ale corpului: trunchiul cerebral, cerebelul, măduva spinării. Există de asemenea căi de asociație, care leagă între ele diversele părți ale cortexului, precum și căi comisurale.

- *Sistemul ventricular:* cuprinde patru ventriculi: doi ventriculi laterali, situate la nivelul emisferelor, care se întind de la lobul frontal la cel occipital; al 3-lea ventricul, care se găsește la nivelul diencefalului și care comunică prin apeductul Sylvius cu al 4-lea ventricul, situat la nivelul trunchiului cerebral.

Diencefalul

Diencefalul înconjoară ventriculul III, fiind situat în continuarea și deasupra mezencefalului, sub corpul calos. Este acoperit de o parte și de alta de emisferele cerebrale. Substanța cenușie formează nucleii ai sistemului nervos vegetativ, iar prin substanța albă trec toate căile conductoare ascendente și descendente. În structura diencefalului deosebim: hipotalamus, talamus, epitalamus, metatalamus și epifiza.

Hipotalamus – rol: controlul tuturor organelor vegetative prin SNA, rol în emoții, reglarea temperaturii, reglarea apetitului, reglarea setei, controlul sistemului hormonal (prin controlul hipofizei).

Talamusul este principalul centru subcortical de integrare al sensibilității generale: tactilă, senzațiile profunde, durerea și temperatura, precum și funcțiile vizuală și olfactivă. El constituie astfel un important centru al motricității, controlând mai ales tonalitatea afectivă care se exprimă prin gesturi și mimică.

Epifiza: este o glandă endocrină mică, conică atașată de partea posterioară a celui de-al 3-lea ventricul. Ea este responsabilă de producția de melatonină (derivată din serotonină) cu rol central în reglarea ritmului biologic.

Cerebelul

Cerebelul este situat în fosa posterioară a craniului, posterior de trunchiul cerebral. Este format din trei lobi acoperiți de cute paralele: un lob median subțire (vermis) și doi lobi laterali mai mari (emisferele cerebeloase). Vermisul este separat de emisferele cerebeloase prin șanțul paramedian. Cerebelul este conectat la trunchiul cerebral prin intermediul a trei perechi de pedunculi.

Cerebelul este centrul principal pentru coordonarea mișcărilor. În acest sens, primește informații de la organele de echilibru situate la nivelul urechii interne, precum și senzații tactile și proprioceptive. Cerebelul menține tonusul muscular, menținând astfel mușchii gata de acțiune. El asigură echilibrul corpului într-un mod pur reflex, mai ales în timpul ortostatismului. Coordonează de asemenea mișcărilor voluntare sau

semivoluntare cum sunt mersul, prinderea obiectelor etc., de aceea tulburările funcției cerebelului se manifestă prin gesturi incoerente și dezordonate.

Trunchiul cerebral

Trunchiul cerebral reprezintă porțiunea nevraxului cuprinsă între măduva spinării și creier. Este alcătuit din trei etaje care sunt, de sus în jos: mezencefal, puntea lui Varolio (protuberanța) și bulbul rahidian.

Bulbul rahidian (medulla oblongata), se întinde de la măduva spinării până la punte. Acesta controlează funcțiile autonome ale corpului și transmite informațiile de la nivelul creierului, via măduva spinării. Structura sa este similară cu a măduvei spinării, cu substanța cenușie amplasată în mijloc și substanța albă la exterior. Bulbul rahidian este centrul homeostaziei, intervenind în:

- transmiterea informațiilor între creier și măduva spinării;
- controlul funcțiilor reflexe ale căilor aeriene și digestive: tuse, strănut, masticăție, salivație și deglutiție;
- controlul funcțiilor autonome - reglarea ritmului respirator și cardiac, precum și a tensiunii sanguine prin contracția vaselor.

Cea mai mare parte a trunchiului cerebral este ocupată de formațiunea reticulată care se întinde de la nivelul bulbului rahidian până la baza celui de-al 3-lea ventricul. Formațiunea reticulată este o structură nervoasă a trunchiului cerebral, aflată la interfața sistemelor autonome, motor și senzitiv. Ea intervine în reglarea funcțiilor vitale (cum este ciclul veghe-somn), în controlul activităților motorii reflexe sau stereotipe, cum este mersul sau tonusul postural și în funcțiile cognitive cum este atenția. Datorită rolului său central în reglarea vigilenței, leziunile formațiunii reticulate determină adesea starea de comă.

3.3.2 Măduva spinării

Configurație externă

Măduva spinării reprezintă porțiunea sistemului nervos central care ocupă canalul rahidian. Ea este fidelă curburilor coloanei vertebrale pe toată lungimea sa și este înconjurată de meninge. Măduva este un cordon alb, lung de aproximativ 45 cm cu un diametru mediu de 1-1,2 cm.

Măduva spinării este situată în canalul vertebral, iar limita sa superioară este la nivelul articulației occipito-atlantoide și se termină

ascuțit la nivelul celei de-a doua vertebre lombare unde se ramifică în numeroși nervi numiți „coada de cal”- filum terminale.

Din dreptul fiecărui spațiu situat între vertebre, se detașează câte o pereche de nervi, la nivelul porțiunii drepte și stângi a măduvei (nervi spinali, 31 perechi). Cei doi nervi cu originea de fiecare parte, se unesc într-un nerv spinal unic care se deschide prin găurile de conjugare și se împarte apoi într-o ramură anterioară motorie și o ramură posterioară senzitivă.

Configurație internă

Secțiunea transversală prin măduva spinării ne indică prezența substanței cenușii în interior, așezată specific în formă de „fluture” și înconjurată la exterior de substanță albă.

Substanța cenușie prezintă trei porțiuni: coarnele anterioare, coarnele posterioare și o punte intermediară, comisura cenușie (sau coarnele laterale).

În centrul substanței cenușii se află canalul ependimar, foarte strâmt și care urmează în prelungirea celui de-al 4-lea ventricul.

Substanța albă este formată din fibre mielinizate, repartizate în mai multe fascicule paralele, grupate în șase cordoane: două anterioare, două posterioare și două laterale.

Funcții:

- Liant între encefal și toate organele legate de nervii rahidieni

Măduva spinării se continuă la nivelul encefalului prin bulbul rahidian, comunicând astfel cu diferiți centrii nervoși ai creierului. Ea conduce influxurile nervoase provenite de la nivelul rădăcinilor posterioare. Porțiunile măduvei care realizează această comunicare senzorială sunt căile ascendente pentru că ele urcă spre creier. Căile ascendente pleacă de la nivelul terminațiilor senzitive ale pielii și de la nivelul mușchilor, pătrund în măduvă și apoi urcă spre creier. Căile ascendente directe se încrucișează la nivelul bulbului, și de aici ajung la nivelul cortexului cerebral. Căile ascendente indirecte sau cerebeloase ajung mai întâi la nivelul cerebelului care este centrul de coordonare al mișcărilor. Ele se îndreaptă apoi spre emisferile cerebrale de parte opusă. Căile descendente transmit influxul motor pe care creierul îl trimite spre corp.

- Integrarea anumitor funcții: reflexe simple

Reflexul reprezintă activitatea nervoasă cea mai simplă. El este un răspuns rapid și involuntar la o excitație (de ex., când mâna atinge un obiect prea cald). Reflexul presupune prezența unei excitații senzitive ajunsă la măduvă prin rădăcina posterioară a unui nerv spinal. Acest influx este transmis, în măduvă, unuia sau mai multor neuroni motori care transmit influxuri spre mușchi prin intermediul rădăcinilor anterioare.

8.4 Organizare structurală – Sistemul nervos periferic (SNP)

Sistemul nervos periferic (SNP), reprezentat de nervi care își au originea la nivelul nevraxului. Acești nervi sunt grupați în:

- nervi rahidieni care aparțin măduvei spinării – sunt destinați trunchiului și membrilor.
- nervi cranieni care aparțin trunchiului cerebral – 12 perechi de nervi care inervează extremitatea cefalică;

Nervii rahidieni:

Fiecare nerv spinal se formează din unirea unei rădăcini dorsale cu o rădăcină ventrală. Nervii rahidieni se constituie la nivelul canalului rahidian. Ei sunt repartizați în 31 de perechi:

- opt cervicali
- douăsprezece dorsali
- cinci lombari
- cinci sacrați
- unul coccigian

Nervii cranieni:

Nervii cranieni, după ce părăsesc creierul, traversează toate orificiile aflate în pereții osoși ai craniului. Ei sunt dispuși bilateral și simetric, formând 12 perechi (numerotate de la I la XII). Ei inervează în special (dar nu numai) capul și gâtul.

I - nervul olfactiv: terminațiile sale pleacă din partea superioară a foselor nazale și ajung la nivelul bulbului olfactiv unde comunică cu aria olfactivă.

II – nervul optic: începe prin celulele ganglionare ale retinei și se încrucișează parțial la nivelul chiasmei optice, înaintea hipofizei.

III – nervul oculomotor: comandă mușchii motori ai globului ocular.

IV – nervul trohlear: inervează mușchiul ridicător al pleoapei.

V – nervul trigemen: culege informațiile de la nivelul ochiului, nasului și frunții; inervează dinții, gingiile și buza maxilarului superior și inferior.

- VI – nervul abduces:** determină rotația ochiului spre exterior.
- VII – nervul facial:** inervează glandele salivare sublinguale și submaxilare și glandele lacrimale
- VIII – nervul auditiv:** ramura cohleară care culege senzațiile acustice și ramura vestibulară pentru echilibru
- IX – nervul glosio-faringian:** culege senzații de la nivelul porțiunii posterioare a limbii și de la nivelul faringelui; comandă mișcările faringelui și secreția parotidelor.
- X – nervul vag:** prin intermediul fibrelor parasimpatice, el acționează asupra inimii, asupra secrețiilor digestive și asupra diverselor altor organe
- XI – nervul accesoriu:** inervează mușchii faringelui, umărului și brațului.
- XII – nervul hipoglos:** comandă mișcările limbii.

SNP prezintă 2 tipuri de căi:

Calea senzitivă sau aferentă este formată din neurofibre aferente somatice (piele, mușchi scheletici și articulații) și viscerale (viscere). Aceasta transportă către SNC impulsurile provenite de la receptorii senzoriali.

Calea motorie sau eferentă este formată din neurofibre motorii care transmit organelor efectoare (mușchi și glande) influxurile provenind de la SNC care declanșează răspunsuri motorii. Calea motorie se poate subdiviza în 2 părți: sistemul nervos somatic sau voluntar (SNS) și sistemul nervos autonom sau vegetativ (SNA/SNV). Sistemul nervos somatic inervează doar mușchii striați și determină contracție.

Sistemul nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ (SNV) reglează și coordonează funcția organelor interne, o adaptează nevoilor momentului și controlează funcțiile vegetative ale organismului. Deoarece funcția sistemului nervos vegetativ este independentă de voință, acesta se mai numește și SN autonom (SNA). Majoritatea organelor au și un sistem nervos intrinsec sau intraparietal, care controlează activitatea lor motorie sau secretorie, precum și un sistem nervos extrinsec, care poate modula această activitate caracteristică organului prin stimulare sau inhibiție.

La periferie, SNV este separat anatomic și funcțional de SN periferic, având centrii săi proprii, propriile căi motorii care ajung până la nivelul mușchilor sau glandelor; dimpotrivă, la nivelul SN central există

legături strânse între cele două sisteme. SNV se deosebește de SNC prin traseul fibrelor sale motorii. La nivelul SNC, fibrele motorii părăsesc măduva și se îndreaptă direct spre mușchi fără alt releu ganglionar. Dimpotrivă, fibrele motorii ale SNV, după ce părăsesc măduva, se opresc întotdeauna la nivelul unui ganglion unde realizează sinapse; se disting astfel fibre preganglionare și fibre postganglionare. Fibrele senzitive ale SNV urmează același parcurs ca și fibrele senzitive cerebro-spinale.

SNV cuprinde de fapt două sisteme de acțiune mai mult sau mai puțin antagoniste:

1) *Sistemul simpatic* (sau ortosimpatic) ale cărui fibre terminale conțin neuromediatorul noradrenalină. Centrii săi nervoși se găsesc în porțiunea toracică a măduvei spinării și la nivelul ganglionilor lanțului simpatic. Este un sistem care pune corpul în stare de alertă cu predominanța funcțiilor de relație. Neurotransmițător: noradrenalina. Activ în caz de urgență.

Noradrenalina este sintetizată din L-tirozină, stocată la nivelul veziculelor presinaptice și eliberată în momentul în care potențialul de acțiune ajunge la nivelul sinapsei. Acțiunea NA încetează ca urmare a recaptării NA în terminațiile presinaptice și ca urmare a degradării de către COMT (catecol-o-metil transferaza) și MAO (mono-amino-oxidaza).

Receptorii simpatici/adrenergici se împart în două tipuri: alfa (α : 1 și 2) și beta (β : 1,2 și 3), astfel:

- receptorii α_1 care predomină la nivelul mușchilor netezi; stimularea lor determină vasoconstricție și constricția bronșioloanelor, uterului, sfincterelor tractului urinar și digestiv;

- receptorii α_2 se întâlnesc la nivelul mastocitelor (degranulare), trombocitelor (agregare), pancreasului (eliberare de insulină).

receptorii β adrenergici, de două tipuri:

- receptorii β_1 localizați la nivelul inimii, rinichilor, tractului digestiv; stimularea lor este responsabilă de efectele cardiace inotrope, cronotrope și dromotrope pozitive, eliberarea de renină;

- receptorii β_2 localizați la nivelul vaselor de sânge, bronșiilor, uterului, tractului gastro-intestinal și urinar, țesutului adipos; stimularea lor induce vasodilatație, bronhodilatație, relaxarea sfincterelor și a glicogenolizei (ficat)

- receptorii β_3 localizați în țesutul adipos; stimularea duce la creșterea lipolizei din adipocite.

2) *Sistemul parasimpatic* utilizează acetilcolina ca neuromediator. Centrii săi se găsesc la nivelul trunchiului cerebral și în porțiunea sacrată a măduvei spinării. El pune corpul în stare de repaus și favorizează funcțiile vegetative. Neurotransmițător: acetilcolina. Activ în repaus.

Acetilcolina este sintetizată la nivelul terminațiilor nervoase din precursorii colină și acetyl-CoA, stocați la nivelul veziculelor presinaptice și eliberați în fanta sinaptică după sosirea potențialului de acțiune. Efectul acetilcolinei se oprește în momentul clivajului acesteia prin acțiunea acetilcolinesteraze.

Receptorii parasimpatici/colinergici se împart în două tipuri: receptorii nicotiniци (prezenți la nivelul celulelor ganglionare postsinaptice și la nivelul medulosuprarenalei), sunt stimulați de acetilcolină și de nicotină, și receptorii muscarinici prezenți în organele țintă de la nivelul fibrelor colinergice, sunt stimulați de muscarină (dar și de acetilcolină).

8.5 Fiziopatologia sistemului nervos

8.5.1 Durerea

Durerea reprezintă o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă datorată unor leziuni tisulare reale sau potențiale. Există mediatori care sensibilizează nociceptorii (receptorii sensibilității dureroase) în mod direct sau indirect. Leziunile tisulare și inflamația determină producerea unui mare număr de mediatori ai durerii (substanțe algogene). Dintre acestea amintim: substanța P (se găsește în neuronii receptori din ganglionii spinali), bradikinina, histamina, serotonina, K^+ , H^+ , prostaglandinele.

În funcție de durata evoluției, durerea poate fi: durere acută, "semnal de alarmă", sau durere cronică, „durere de boală”.

Durerea acută

Este durerea cu o durată < 6 luni, cu apariție bruscă, recentă.

Este bine localizată și asociată întotdeauna cu o leziune primară care poate fi: o boală acută, un traumatism acut, o intervenție chirurgicală, o manevră terapeutică, etc.

Tabloul clinic în durerea acută este dominat de reacția vegetativă de tip simpaticoton („fight or flight”): tahicardie, hipertensiune arterială, midriază, transpirații, etc. Reacția afectiv-emoțională este intensă: anxietate și agitație. Durerea acută dispare odată cu îndepărtarea leziunii primare și răspunde bine la analgezicele obișnuite.

Durerea cronică

Este durerea cu o durată > 6 luni, cu apariție continuă sau intermitentă, și care devine tot mai slab localizată. Poate exista și în absența leziunii primare care uneori nu mai poate fi identificată. Tabloul clinic este dominat de reacția afectiv emoțională caracterizată prin depresie, iritabilitate, tulburări de somn și de comportament, în timp ce reacția vegetativă este de obicei absentă. Evoluția durerii este variabilă (se poate accentua sau se poate diminua). Nivelul de substanță P este foarte crescut (mai ales la pacienții cu cancer), iar titrul endorfinelor este scăzut. Astfel, durerea cronică răspunde bine la tratamentul cu antidepresive triciclice și anticonvulsivante.

Terapia antalgică

Împiedicarea formării influxului nervos, în terminațiile senzitive se realizează prin administrarea de: anestezice locale, miorelaxante, antispastice, antianginoase sau antiinflamatoare. Împiedicarea transmiterii influxului nervos prin fibrele senzitive se realizează prin administrarea de anestezice locale. Împiedicarea percepției durerii, la nivelul centrilor de integrare se realizează fie neselectiv, prin administrarea de anestezice generale, fie selectiv, prin administrarea de analgezice-antipiretice (care influențează perceperea durerii) sau analgezice-morfinomimetice (care influențează perceperea și reacția la durere).

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit o scară ierarhică de utilizare a analgezicelor pe trei paliere succesive, astfel:

1. Nivelul 1: Analgezice neopioide: nu determină dependență fizică sau psihică și nu induc depresie respiratorie. Acestea sunt:

- analgezice antipiretice: paracetamol, metamizol sodic
- antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):
 - clasice:
 - derivați de acid salicilic: acid acetilsalicilic, diflunisal
 - derivați de acid acetic: diclofenac, indometacina, sulindac
 - derivați de acid propionic: ibuprofen, naproxen, ketoprofen
 - oxicami: piroxicam, tenoxicam
- selective COX-2: meloxicam, nimesulid, celecoxib, etoricoxib

2. Nivelul 2: se pot asocia cu medicamente din treapta 1

- petidină

- tramadol
- codeina

3. Nivelul 3:

- morfina
- pentazocina
- buprenorfina
- metadona
- dihidrocodeina
- oxycodona

8.5.2 Boala Parkinson

Boala Parkinson este o boală caracterizată printr-o degenerescență a neuronilor dopaminergici din substanța neagră responsabilă de degradarea mișcărilor.

Cauze:

- predispoziție ereditară
- traumatisme (la boxeri)
- inflamații (encefalite)
- ateroscleroza

Fiziopatologie:

Tulburările din Parkinson sunt determinate de moartea neuronilor dopaminergici, mai ales prin apoptoză, din substanția nigra, degenerescența fasciculului nigrostriat și scăderea nivelelor de dopamină în corpul striat (nucleul caudat și putamen). Reducerea importantă a influxului dopaminergic la nivelul striatului perturbă considerabil activitatea motorie voluntară. Astfel, bolnavii se deplasează cu dificultate cu o postură rigidă, mișcări care necesită mult efort. La nivelul mâinilor apare un tremor regulat. Tonusul muscular al feței este uneori redus, ceea ce dă aspectul tipic de expresie stereotipă.

Semnele clinice majore ale maladiei Parkinson sunt:

- Tremorul de repaus cu o frecvență de 4-7 cicli/s
- Hipokinezia
- Bradikinezia
- Ridigitatea musculară
- Postura în flexie și mersul cu pași mici

Alte semne:

- tulburări ale somnului
- dificultăți la deglutiție
- sialoree micrografie (scris mic, ilizibil)
- hipofonie (voce diminuată, monotonă) și dificultăți la articularea cuvintelor
- incontinență urinară și constipație, datorită alterării funcției intestinului și vezicii
- confuzie, pierderea memoriei
- pierderea balansului brațelor în timpul mersului
- hipotensiune ortostatică
- tulburări de personalitate

Principii terapeutice:

- Antiparkinsoniene anticolinergice: trihexifenidil, orfenadrina, biperiden, prociclina
- Antiparkinsoniene antiglutamatergice, anatagonisti ai rec. NMDA: amantadina, memantadina
 - Antiparkinsoniene care stimulează transmisia dopaminergică:
 - antiparkinsoniene ce influențează metabolismul dopaminei: cresc biozinteza (levodopa); stimulează eliberarea dopaminei (amantadina); inhibitori ai catabolizării dopaminei (selegilina, tolcapon, entacapon)
 - antiparkinsoniene agoniști ai receptorilor dopaminergici D2: lisurid, pergolid, bromocriptina, ropinirol, pramipexol

8.5.3 Boala Alzheimer

Reprezintă o afecțiune neurodegenerativă cronică care presupune o afectare dobândită a funcțiilor cognitive, fapt care conduce progresiv la alterarea activităților socio-familiale, profesionale și pierderea autonomiei pacientului.

Asociația pentru bolnavii cu Alzheimer a identificat 10 semne de avertizare pentru boala Alzheimer. Acestea sunt:

- pierderi de memorie, uitarea informațiilor memorate recent
- tulburări de limbaj, uitarea unor cuvinte sau substituirea cuvintelor neobisnuite
- dezorientare temporo-spatială
- tulburări de judecată

- probleme cu gândirea abstractă, ca imposibilitatea de interpretare a numerelor
- punerea anumitor obiecte în locuri neobișnuite
- tulburări ale dispoziției, ca modificări rapide a le stării de spirit: de la calm la plâns și apoi la furie aparent fără motiv
- modificări ale personalitatii, de la confuzie, suspiciune, teamă, dependență
- lipsa inițiativei manifestată prin somnolență continuă

Simptome non-cognitive:

- Agitație și agresivitate fizică sau verbală
- Tulburări psihotice: halucinații, de obicei vizuale, idei delirante (de persecuție, de gelozie, de abandon etc.).
- Tulburări ale comportamentului alimentar: reducere sau creștere exagerată a apetitului, alimentație neîngrijită, ingerare de substanțe non-alimentare.
- Dezinhibiție sexuală: comentarii pe teme sexuale, gesturi obscene, mai rar agresivitate sexuală.
- Incontinență urinară și pentru materii fecale, satisfacerea nevoilor fiziologice în locuri neadecvate sau în prezența altor persoane.

Modificări morfologice în creier:

La examenul macroscopic (prin CT și RMN) al creierului se observă o reducere accentuată a volumului cerebral predominantă în regiunea frontală, parietală și temporală (datorată atrofiei scoarței cerebrale). La examenul histopatologic prin folosirea tehnicilor de colorare cu impregnare argentică se observă prezența următoarelor leziuni caracteristice:

1. Plăcile senile:

Acestea apar datorită acumulării la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice a beta-amiloidului ($A\beta$) care formează placi insolubile care vor determina întreruperea transmiterii influxului nervos.

2. Degenerescența neurofibrilară:

În interiorul neuronilor se acumulează fascicule formate în principal din proteina tau (care în mod normal intră în alcătuirea microtubulilor și au rol în hrănirea neuronului) => proteine tau anormale cu afectarea consecutivă a structurii microtubulilor și funcționarea anormală a neuronului.

3. Degenerescența granulo-vacuolară

În citoplasma neuronilor, situați în special în hipocamp, vor apărea vacuole care conțin granule de natură încă necunoscută și afectează funcționarea neuronală.

Toate aceste modificări apărute determină progresiv moartea neuronilor, în special a celor din ariile destinate funcțiilor cognitive: scoarța cerebrală frontală, hipocamp și nucleul bazal.

Principii terapeutice:

1. Anticolinesterazice: donepezil, rivastigmina, galantamina
 2. Antagoniști ai receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat): memantina (blochează efectele concentrațiilor crescute patologice a glutamatului principalul neurotransmițător excitator)
- Acestea încetinesc evoluția, fără să o oprească.

8.5.4 Epilepsia

Este o tulburare convulsivă produsă de o descărcare electrică anormală, neregulată (hiperactivitate electrică) la nivelul substanței cenușii, descărcare care întrerupe temporar funcționarea normală a creierului. Această exagerare a activității electrice poate interesa tot creierul sau doar o parte a acestuia și se manifestă sub forma crizelor convulsive mai mult sau mai puțin violente, asociate sau nu cu pierderea cunoștinței.

Convulsiile se clasifică în:

1. *Convulsiile generalizate:* descărcarea electrică aberantă implică tot cortexul ambelor emisfere.
 - Criza grand mal (marele rău): pacientii își pierd cunoștința, corpul devine brusc încordat (faza tonică) apoi bolnavul prezintă contracții violente (faza clonică). Se termină printr-o perioadă de confuzie și de somn cu durată de până la câteva ore.
 - Criza petit mal (micul rău) corespunde unei activități electrice anormale de durată scurtă (5-15 sec) cu repetarea acestei perioade de mai multe ori în cursul zilei. Bolnavul pierde conștiința mediului în care se află (perioadă de absență) și nu își mai amintește evenimentele desfășurate în timpul crizei. Nu există contracții musculare specifice, bolnavul pur și simplu își oprește toate activitățile motorii și are o privire pierdută.

2. *Convulsii parțiale/focale*: sunt rezultatul anomaliilor structurale și se pot generaliza. Nu se asociază cu pierderi de cunoștință. Natura simptomelor crizei depinde de focarul cerebral implicat. De exemplu, crizele focale motorii se manifestă prin mișcări repetitive, crizele temporale determină impresii senzoriale stranie.

Cauze:

Cauzele acestei activități electrice anormale sunt foarte variate: traumatisme cerebrale, intoxicații, anomalii metabolice (epilepsii simptomatice). Există de asemenea forme de epilepsie care survin în absența leziunilor cerebrale, epilepsiile idiopatice. În cadrul acestei ultime grupe, factorii etiopatogenici sunt de natură genetică.

Fiziopatologie:

Crizele constă în excitația sincronizată a unor vaste grupe de neuroni care constituie focare epileptice. Au fost descoperite mutații genetice care codifică canalele de sodiu dependente de voltaj și care codifică receptorii GABA. În ceea ce privește canalele de Na^+ (responsabile de declanșarea și propagarea potențialului de acțiune) mutațiile conduc la o intrare prelungită a Na^+ în neuron. Consecința este creșterea frecvenței de descărcare neuronală și deci hiperexcitație. În ceea ce privește receptorul GABA, principalul neurotransmițător inhibitor al creierului, mutațiile produc o scădere importantă a curentului hiperpolarizant de Cl^- și deci o scădere a acțiunii inhibitoare a GABA.

Aceste două forme de mutații duc la apariția unui grup de neuroni hiperactivi care constituie focarul epileptic de la nivelul căruia vor porni stimuli puternici și anormali care descarcă impulsuri propagate pe distanțe mai mari sau mai mici de encefal. Rezultă astfel crize epileptice parțiale sau generalizate.

S-a constatat că la nivel celular, primele crize distrug o parte din neuronii gabaergici prin suprastimulare, neuroni care reglează neuronii telencefalici. Această distrucție declanșează un proces de compensare fiziologică care vizează restabilirea sinapselor pierdute, așa numitul proces de înmugurire a neuronilor vecini cu neuronii lezați. Astfel, după criză, sinapsele realizate de neuronii gabaergici inhibitori, se pierd și sunt înlocuite de sinapse excitatorii. După aceea, de la criză la criză, neuronii suprastimulați se vor necroza, crescând aria de întindere a leziunilor neuronale, putând determina deficite funcționale permanente: repetarea crizelor antrenează deteriorarea creierului.

Principii terapeutice:

În funcție de criteriile farmacodinamic și farmacoterapeutic:

- Marele rău: fenobarbital, acid valproic, fenitoina, lamotrigin, topiramat, carbamazepina
- Micul rău: etosuximida, acid valproic, lamotrigina, acetazolamida
- Crize mioclonice: acid valproic, clonazepam, lamotrigin, topiramat
- Epilepsia parțială: toate a-epil utile in marele rau epileptic+ a-epil noi: sultiam, lamotrigin, gabapentin, vaigabatrina, tiagabin, topiramat, zonisamid, levetiracetam
- Starea de rău epileptic: fenitoina si benzodiazepine i.v: diazepam, clonazepam
- Spectru larg: fenacemida

9. FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA METABOLISMELOR: GLUCIDIC, LIPIDIC ȘI PROTEIC

9.1 Metabolismul glucidic

Glucoza este un compus organic cu șase atomi de carbon (dintre care o grupă carbonil) care aparține clasei aldohexozelor. Glucoza este o sursă de energie: prin reacțiile ciclului acidului citric, este oxidată pentru a forma CO₂ și H₂O rezultând și energie, în principal sub formă de ATP. De asemenea, glucoza are rol și de precursor fiind esențială în producerea proteinelor și în metabolismul lipidelor.

În urma proceselor de digestie o parte din glucide se transformă în glucoză. Nivelul de glucoză din sange influențează în mod direct producerea de insulina din pancreas. Insulina stimulează captarea glucozei de către celule și transformarea acesteia în glicogen la nivel hepatic. Glicemia reprezintă concentrația de glucoză din sânge și are următoarele valori normale: 70-100 mg/dl (a jeun) și sub 140 mg/dl (1 oră postprandial). Reglarea glicemiei se face prin intermediul unor substanțe, hormoni anabolici care scad glicemia – insulina sau catabolici care cresc glicemia - glucagon, cortizol, catecolamine.

Pancreasul este un organ parenchimos situat în partea stângă a cavității abdominale, sub stomac, alcătuit din: cap, corp și coadă. Capul acestuia este înconjurat de duoden, coada ajungând la splină. Este o glandă digestivă mixtă, având rol endocrin și exocrin:

Pancreasul endocrin : este format din insulele lui Langerhans care sunt raspandite în parenchimul exocrin. Insulele Langerhans prezintă celule β - secretante de insulină și celule α - secretante de glucagon.

Pancreasul exocrin reprezinta restul de parenchim si este format din acini pancreatici de formă sferică. În structura acinilor se găsesc celule sero-zimogene (conțin granule de zimogen) care asigură secreția intermitentă a sucului pancreatic care conține enzime digestive.

Insulina reprezintă hormonul principal al perioadei postprandiale (după masa), eliberarea sa fiind indusă de hiperglicemie.

Prezintă o acțiune metabolică asupra celor trei metabolisme: glucidic, lipidic și proteic, care se traduce prin formarea rezervelor energetice, fiind deci un hormon anabolizant.

Insulina - acțiuni:

Metabolismul glucidic:

- Crește viteza de transport a glucozei
- Crește consumul de glucoză la nivel celular (oxidare): crește glicoliza
- Crește rezervele de glucoză în ficat și mușchi sub formă de glicogen: crește glicogenogeneza
- Inhibă neoglucozeneza (sinteza de glucoză din precursori protidici și lipidici)

Metabolismul lipidic:

- Blochează lipoliza în țesutul adipos (inhibă enzimele ce catalizează degradarea trigliceridelor)
- Crește lipogeneza în țesutul adipos și de asemenea în ficat, unde în plus, accelerează sinteza de trigliceride și de lipoproteine, precum și eliberarea de VLDL

Metabolismul proteic:

- Crește asimilarea aminoacizilor forțând celulele să îi absoarbă din fluxul sanguin
- Stimulează sinteza de proteine
- Scade proteoliza în mușchi, ficat și țesut adipos

Hormonii antagoniști sunt hormoni catabolizanti, care au o acțiune metabolică opusă insulinei. Aceștia sunt reprezentați de: glucagon, somatotropină (STH/hormonul de creștere), adrenalină, glucocorticoizi (cortizol) și hormonii tiroidieni.

Fiziopatologie – Diabetul zaharat

Diabetul zaharat apare datorită unei carențe absolute sau relative în insulină, care conduce, printre altele, la o creștere a concentrației plasmatice de glucoză. Diagnosticul se pune pe baza glicemiei, când glicemia à jeun > 126 mg%, sau în orice moment al zilei > 200 mg%.

Clasificare:

I. Diabet zaharat primar: două tipuri 1, 2

II. Diabet zaharat secundar

Diabetul poate apărea secundar altor afecțiuni, precum:

- Pancreatita cronică severă
- Creșterea secreției de hormoni antagoniști, ce generează afecțiuni asociate diabetului:
 - somatotropina – hipersecreția induce acromegalie/gigantism - la adult/la tineri,
 - glucocorticoizii – hiperfuncția cortexului suprarenalian sau boala Cushing (diabetul steroidian).
 - adrenalina – tumoră a medulo-suprarenalei (feocromocitom).
- Diabet indus medicamentos: diuretice tiazidice și steroizi.

III. Diabet gestațional (diabet zaharat tranzitoriu, care survine în trimestrul III de sarcină; după naștere poate dispărea, se poate transforma într-o scădere a toleranței la glucoză, sau în diabet zaharat).

Diabetul zaharat (DZ) tip I

Se mai numește diabet juvenil deoarece debut bolii apare sub 20 ani. Pacientul prezintă greutate normală. DZ tip I este caracterizat printr-o carență absolută de insulină, pacienții fiind dependenți de un aport exogen de insulină.

La originea acestui tip de diabet stă lezarea celulelor β pancreatice provocată în general de o afecțiune auto-imună (declanșată întâmplător de o infecție virală). Apar anticorpi anti-celule insulare care determină lezarea celulelor beta și produc astfel un deficit sever în producția de insulină.

Diabetul zaharat (DZ) tip II

Debut DZ tip II este de regulă după 30 ani, dar este diagnosticat din ce în ce mai frecvent și la adolescenți. Pacientul prezintă obezitate. DZ tip II este determinat de o carență relativă de insulină, pacienții nefiind obligați să primească insulină exogenă; tratamentul constă în regim dietetic, activitate fizică, și după caz, administrare de antidiabetice orale. Totuși secreția de insulină poate fi normală sau chiar crescută (la începutul bolii), dar organele țintă prezintă o sensibilitate diminuată vis-à-vis de insulină, fenomen numit insulino-rezistență, fapt care scade considerabil transportul glucozei în celulele țintă.

Predispoziția genetică joacă un rol important în apariția acestei boli, nu apar anticorpi anti-celule β .

Simptome:

Insuficiența de insulină prezintă următoarele efecte (opuse celor determinate de secreția normală, fiziologică a insulinei):

- blocarea utilizării glucozei (glicoliza) de către organism (cu excepția creierului, deoarece metabolismul glucidic este insulino-independent).
- Această imposibilitate de utilizare a glucozei disponibile antrenează o creștere a concentrației sale în sânge – hiperglicemia;
 - hiperglicemia antrenează excreția glucozei în urină – glicozuria (apare când glicemia depășește pragul renal de eliminare a glucozei – 180mg%);
 - glicozuria antrenează prin mecanism osmotic eliminarea crescută de apă – poliuria, care determină polidipsia.

Ultimele 2 simptome + polifagia (creșterea apetitului apărută pentru a compensa scăderea utilizării glucozei ca sursă de energie) = triada simptomatică clasică a DZ.

Alte simptome includ:

- oboseală
- urinări frecvente
- scădere bruscă în greutate (inițial)
- vindecare greoaie a rănilor
- parestezii

Complicații:

Acute:

- Metabolice: come hiperglicemice (cetoacidozică - principala complicație acută a DZ tip I și hiperosmolară - principala complicație acută a DZ tip II) și coma hipoglicemică
- Complicații infecțioase

Cronice:

- Microangiopatia: glomerulopatia diabetică (prima cauză de insuficiență renală cronică) și retinopatia diabetică (deteriorarea vaselor sanguine de la nivelul retinei cu risc de cecitate)
- Macroangiopatia: - ateroscleroza - DZ accelerează formarea plăcilor de aterom (depunerea colesterolului la nivelul pereților arteriali) ceea ce va antrena micșorarea calibrului arterelor (ateroscleroza), un risc crescut prezentând infarctul miocardic acut sau cerebral.

- neuropatia diabetică: perturbă conducerea influxului nervos: cu atingere bilaterală și simetrică a membrilor inferioare. Sunt afectate fibrele nervoase, ceea ce duce la apariția paresteziilor (furnicături) și chiar la pierderea sensibilității de la nivelul extremităților (mâini, degete, gambe, picioare). Neuropatia asociată cu o deficiență a circulației sanguine de la nivelul gambelor favorizează dezvoltarea ulcerărilor la nivelul piciorului (piciorul diabetic). În cazul în care ulcerările sunt prost tratate, complicațiile sunt extrem de grave: gangrenă și amputație
- Complicații infecțioase: pacienții cu diabet zaharat prezintă o sensibilitate crescută la infecții, în special bacteriene și micotice, ale căror consecințe pot fi infecții cutanate (foliculite, furuncule) și candidoze (genitale și/sau digestive).

Principii terapeutice:

Scsul tratamentului este de a controla nivelul glicemiei și a asigura un echilibru între tipul și cantitatea de alimente ingerate și cantitatea limitată de insulină disponibilă.

Insulina este injectată subcutanat, deoarece în cazul administrării orale, enzimele digestive împiedică absorbția insulinei la nivelul tubului digestiv. Scopul administrării este de a stimula cât mai bine secreția fiziologică de insulină și de a realiza o difuziune masivă a acesteia în repaus, precum și postprandial. Se disting insuline cu acțiune rapidă, intermediară, insuline retard (lente și ultralente), precum și insuline bifazice, care permit o acțiune mixtă: inițial rapidă, apoi lentă.

Aceste tipuri de insulină induc pacienților diabetici glicemii fiziologice, fiind conservat un relativ confort de viață. Insulina este indicată și în diabetul gestațional (deoarece nu se pot administra antidiabetice orale – risc malformații la făt), precum și în diabetul de tip II, în timpul episoadelor de decompensare și a complicațiilor.

Pacienții cu DZ tip II sunt tratați cu antidiabetice orale (după stabilirea unui regim alimentar adecvat) și în anumite situații, chiar cu insulină. Medicația orală antidiabetică cuprinde:

- *Biguanide*: principalul reprezentant este *metforminul*. Aceste medicamente favorizează acțiunea insulinei în organism. Ele diminuează producția de glucoză la nivelul ficatului și întârzie absorbția acesteia la nivelul intestinului.

- *Sulfamidele hipoglicemiante*: glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida - acționează direct asupra pancreasului stimulând secreția de insulină.
- *Glinidele*: reglinida, nateglinida - acționează în aceeași manieră cu sulfamidele, stimulând secreția de insulină, însă printr-un mecanism dependent de glicemie, ceea ce permite o reglare mai adecvată a glicemiei postprandiale.
- *Inhibitorii de alfa-glucozidază*: acarboza, miglitol, vogliboza. Alfa-glucozidaza este o enzimă situată la suprafața vilozităților intestinului gros, a cărei acțiune este de a transforma polizaharidele alimentare în monozaharide absorbabile. Inhibarea acestei enzime încetinește digestia glucidelor, absorbția lor este astfel încetinită, ceea ce duce la o scădere a glicemiei postprandiale.
- *Glitazonele*: rosiglitazona, pioglitazona - sunt insulino-sensibilizatoare: cea mai nouă clasă de antidiabetice orale. Aceste medicamente reduc glicemia prin diminuarea rezistenței la insulină la nivelul țesutului adipos și musculaturii scheletice, ca urmare a activării receptorilor nucleari de la nivelul celulelor adipoase și musculare.

9.2 Metabolismul lipidic

Lipidele sau grăsimile sunt reprezentate de: colesterol (Col, principalul factor aterogen) și trigliceride (TG, grăsimile neutre). Trigliceridele sunt utilizate ca substrat energetic. Colesterolul prezintă numeroase roluri în organismul uman: intervine în *metabolismul vitaminelor liposolubile* (A, D, E și K), este *precursor* major al vitaminei D, al hormonilor steroidici (cortisol și aldosteron în glandele suprarenale), al hormonilor sexuali (progesteron, estrogen și testosteron), intră în structura membranelor celulare, intervine în sinteza bilei (acizi biliari), reglarea vâscozității fluidelor celulare (sânge) și în sistemul imunitar.

Transportul plasmatic al Col și TG, molecule insolubile, se realizează sub formă de lipoproteine. Lipoproteinele (LP) sunt macromolecule alcătuite din: nucleu central (format la rândul lui din: trigliceride, colesterol esterificat; are proprietăți hidrofobe) și înveliș

extern (format din fosfolipide, colesterol neesterificat și apolipoproteine; are proprietăți hidrofile).

Există 5 clase de LP:

- chilomicronii (Chy): conțin 90% TG de origine exogenă
- lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL) : transportă 60% din TG de origine endogenă
- lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) : conțin resturile de TG și Col
- lipoproteine cu densitate joasă (LDL) : transportă Col de la ficat la nivelul pereților arteriali
- lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) : captează Col de la nivelul pereților arteriali și îl transportă la ficat

Apolipoproteinele:

Există 4 clase de APO: A, B, C și E cu următoarele funcții:

- Rol structural = menținerea stabilității și asigurarea solubilității plasmatice a lipidelor
- Rol de liganzi = pentru receptorii celulari (furnizează lipide celulelor)
 - apo E (din VLDL și IDL) și B100 (din LDL) pentru receptorii hepatici corespunzători
- Rol de activatori enzimatici = cofactori ai enzimelor implicate în metabolizarea LP:
 - apo CII (din CHY și VLDL) pentru lipoproteinlipaza de la nivel endotelial
 - apo AI și II (din HDL) pentru lecitin-colesterol-aciltransferază (LCAT)
- Rol de markeri/predictori de boală:
 - apo CIII (VLDL, IDL): marker al LP aterogene bogate în TG
 - apo B (LDL, VLDL): predictor al aterosclerozei
 - apo AI (HDL): invers proporțională cu riscul de boală coronariană

Fiziopatologie – Dislipidemiile

Dislipidemiile reprezintă alterări calitative și cantitative ale metabolismului lipidic care se manifestă prin creșteri sau scăderi ale nivelurilor lipidelor sangvine. În practica medicală termenul este restrâns la hiperlipidemiile care sunt însoțite și de scăderea HDL-colesterolului.

Hiperlipidemia (HLP) reprezintă creșterea în sânge a colesterolului și/sau a trigliceridelor peste valorile normale.

Cauze:

- genetice
- legate de stilul de viață : alimentație nesănătoasă, lipsa activității fizice, fumat, consum de alcool în exces
- boli asociate: pot apărea însă și în cazul diabetului zaharat, al insuficienței renale, al hipotiroidismului sau în urma unor anumite tratamente.

Clasificare:

1. **Clasificarea actuală:** primare (prezentate în tab. 2) și secundare: HLP din DZ, hipotiroidism, alcoolismul cronic, bolile hepatice, bolile renale și HLP ca urmare a tratamentului cu anticoncepționale estrogenice.

2. **Clasificarea veche** (Fredrickson): HLP tip I, IIa, IIb, III, IV, V (Tabel 3)

Tabel 3. Clasificare Fredrickson a HLP

<i>Tip HLP</i>	<i>Denumire</i>	<i>Clasa de LP implicată</i>	<i>Lipide care cresc</i>	<i>Risc cardiovascular</i>	<i>Pancreatită</i>
I	Hiperchilomicronia familială	Chy	TG	-	+
IIa	Hipercolesterolemia familială	LDL	Col	+	-
IIb	Hiperlipidemia familială combinată	VLDL + LDL	TG și Col	+	-
III	Disbetalipoproteinemia familială	LDL + IDL	TG și Col	+	-
IV	Hipertrigliceridemia familială	VLDL	TG	+	-
V	Hipertrigliceridemia mixtă	VLDL + Chy	TG	-	+

Principii terapeutice:

Hipercolesterolemia, și mai ales creșterea LDL-colesterolului, constituie un factor de risc pentru afecțiunile cardio-vasculare. Clase principale de medicamente hipolipemiante:

- ***Inhibitori ai hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductaza*** – enzimă implicată în sinteza Col (Statine): *simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina*
 - Efect: LDL-c ↓ 18-55%
 - HDL-c ↑ 8-10%
 - TG ↓ 10-20%
 - Sunt mult mai eficiente în ceea ce privește scăderea LDL-Col, comparativ cu efectul asupra TG; sunt preferate în tratamentul hipercolesterolemiei pure sau în hiperlipidemia mixtă cu creșterea moderată a TG.
- ***Fibrații: fenofibrat, gemfibrozil, ciprofibrat, benzafibrat***
 - au o acțiune hipotrigliceridemiantă prin efecte combinate asupra producției și catabolismului VLDL.
 - Efecte: LDL-c ↓ 5-15%
 - HDL-c ↑ 10-20%
 - TG ↓ 20-50%
 - sunt eficiente pe colesterol și trigliceride.
 - pot fi propuse în tratamentul hiperlipidemiei mixte.
 - sunt o alternativă în hipercolesterolemiile intolerante la statine.
- ***Acidul nicotinic:***
 - este o vitamină hidrosolubilă care inhibă, în doze mari, lipoliza din țesutul adipos, producând scăderea sintezei hepatice de VLDL și LDL
 - Efecte: LDL-c ↓ 20-30% (asociat cu colestiramină)
 - HDL-c ↑ 15-30%
 - TG ↓ 35-45%
 - Colesterolul total ↓ 25%
 - indicat pentru tratamentul hipertrigliceridemiei familiale sau poligenice (singur sau asociat cu statine sau fibrați), hipercolesterolemiei familiale sau poligenice (singur sau asociat cu statine sau colestiramină) și hipertrigliceridemiei de tip V (rezistentă la fibrați).

- **Rășini sechestrante:** *colestiramina, colestipol*
 - sunt rășini cu rol în chelarea acizilor biliari la nivel intestinal; diminuează ciclul entero-hepatic al acestora
 - Efecte: LDL-c ↓ 15-20%
 - HDL-c ↑ modest
 - Colesterolul total ↓ 15-20%
 - sunt indicate în hipercolesterolemia familială și poligenică (IIa și Iib)
 - au un efect sinergic cu statinele, de aceea se pot asocia cu acestea, dacă efectul lor nu este suficient

9.3 Metabolismul proteic

Proteinele sunt ei mai importanți compuși ai materiei vii și mai ales ai regnului animal. Elementul constitutiv de bază al proteinelor este acidul aminat sau aminoacidul (AA). Proteinele sunt macromolecule compuse dintr-un lanț (sau secvență) de AA legați prin legături peptidice. Convențional, o proteină ce conține mai puțin de 50 AA se numește peptid. Peptidele se grupează între ele pentru a forma elemente mai complexe, polipeptidele. Similar, polipeptidele se reunesc pentru a forma proteinele (ele conțin mai mult de 100 AA). În urma digestiei proteinele se transformă din nou în AA absorbabili.

Funcții:

- mișcarea și locomoția celulelor și organelor celulare depind de proteine contractile
- enzimele conțin proteine
- structura celulelor și a matricii extracelulare este alcătuită în mare parte din proteine (de ex. collagenul)
- transportul diverselor substanțe în fluidele organismului depinde de proteine
- sunt receptorii hormonilor și a altor molecule de semnalizare
- funcție nutritivă
- participă la realizarea presiunii coloid-osmotice
- sunt importante în menținerea echilibrului acidobazic
- intervin în mecanismul de apărare a organismului

Principalele căi de producere și utilizare a AA și a proteinelor sunt:

- sinteza proteică: pornind de la un pool (compartiment) de AA liberi de talie foarte mică
- proteoliza (sau degradarea proteică) care eliberează AA

Cele 2 fenomene de sinteză proteică și de proteoliză sunt simultane și constituie turnover-ul (reînnoirea) proteic. O sinteză superioară proteolizei va determina un exces inadecvat de proteine: anabolism proteic. O proteoliză superioară sintezei, catabolismul proteic, va determina o diminuare a masei proteice.

Electroforeza proteinelor:

Electroforeza se bazează pe proprietatea particulelor încărcate electric de a migra spre polul pozitiv sau negativ, la trecerea unui curent electric.

Aminoacizii, având gruparea amino și carboxil în molecula lor, au caracter amfoter. Supuși acțiunii unui curent electric, aminoacizii în soluție vor migra spre unul din poli, iar direcția migrării va fi în funcție de pH-ul mediului. În mediu acid, aminoacizii se comportă ca baze și migrează la catod, iar în mediu alcalin, se comportă ca acizii și migrează la anod. Aminoacizii, fiind componenți ai proteinelor, vor imprima și acestora aceleași caractere.

Pe electroforegrama, după colorare, proteinele apar sub formă de benzi cărora li se măsoară densitatea optică, fiecare bandă având un maxim de absorbție. Prin electroforeză, în condițiile amintite mai sus, se obțin cinci fracțiuni: albumina serică, α_1 , α_2 , β , γ – globuline.

- Albumine: 3,5-5,5 g% (50-70%) - proteina plasmatică majoră, facilitează transportul diferitelor substanțe (ex. bilirubina, hormonii, medicamente).

- Globuline: 2,0-3,5 g% (40-50%):

- Alfa 1-globuline: 0,2-0,4 g% (3-6%). Nivelul ridicat de α_1 -globuline poate să indice: boală inflamatorie cronică (artrita reumatoidă); boala inflamatorie acută.
 - α_1 -antichimotripsina inhibă enzime serice
 - α_1 -antitripsina
 - α_1 -fetoproteina: marker tumoral
- Alfa 2-globuline: 0,5-0,9 g% (7-10%). Nivelul crescut de α_2 -globulina indică prezența inflamației acute sau cronice. Nivelul scăzut este un indicator pentru hemoliză.

- α 2-macroglobulina
- haptoglobulina
- Beta-globuline: 0,5-1,1 g% (11-14%). Nivelul crescut apare în hiperlipoproteinemie și tratamente cu estrogen, iar nivelul scăzut apare în disfuncție ereditară a factorilor de coagulare; coagulare intravasculară diseminată.
 - transferina: transporta Fe
 - proteina C reactivă: marker inflamator
 - β 2-microglobulina: componentă a sistemului HLA I
 - fibronectina: adeziune intercelulară
- Gama-globuline: 0,7-1,7 g% (15-23%). Nivelul crescut de γ -globuline poate indica: boală inflamatorie cronică; hiperimunizare; infecție acută; afecțiune hepatică cronică.
 - Imunoglobulinele (IgA, IgD, IgE, IgG and IgM) parte esențială a γ -globulinelor. Constituie substanțele imunitare din plasmă (anticorpi) care intervin în procesele de apărare ale organismului.

Modificări patologice ale proteinelor în ser:

1. Hiperproteinemia (creșterea proteinemiei peste 8 g%)

Aceasta poate fi reală, ca urmare a unui catabolism accentuat sau sintezei de proteine monoclonale, ori aparentă (falsă), ca urmare a hemoconcentrației (în deshidratare). Hiperproteinemiile adevărate sunt rare.

Pseudohiperproteinemia apare în situații de deshidratare marcată (diaree severă, vărsături, diureză excesivă, sudorație) sau în cazul unor erori de determinare (evaporarea probei de ser în laborator).

Hiperproteinemie reală apare în boli autoimune.

2. Hipoproteinemie (Scăderea proteinemiei sub 5,5 g%)

Ele apar ca urmare a unor deficite de aport, absorbție, sinteză, pierderi excesive (renale, arsuri, hemoragii) sau a unor insuficiențe hormonale (hipofizare, corticosuprarenale).

Pseudohipoproteinemia apare în perfuzii masive, al treilea trimestru de sarcină, în clinostatismul nocturn

Hipoproteinemie reală apare în pierderi de proteine: pe cale renală (sindrom nefrotic), pe cale digestivă (enteropatii cu pierdere de proteine), pe cale cutanată (arsuri), paracenteze repetate, sinteză scăzută: deficit

proteic sever, malnutriție, malabsorbție, boli hepatice cronice, catabolism crescut: infecții severe, tumori maligne.

3. *Disproteinemii*

Modificarea raportului dintre diferitele fracțiuni proteice separate prin electroforezapoartă numele de disproteinemie.

Variații patologice în:

- Inflamația acută
- Inflamația cronică
- Sindromul nefrotic
- Afecțiuni hepatice cronice (ciroza hepatică)
- Enteropatia exsudativă (pierdere de proteine la nivel intestinal)
- Hipogamaglobulinemia

4. *Paraproteinemii*

Sunt boli caracterizate prin prezența în ser sau urină de imunoglobuline (Ig) monoclonale denumite și paraproteine sau componenta M (monoclonală). Proteinele monoclonale sunt imunoglobuline normale ca structură, dar produse în exces.

Alterări ale metabolismului purinelor – Hiperuricemia

Acidul uric provine din degradarea acizilor nucleici: acidul dezoxiribonucleic (ADN) și acidul ribonucleic (ARN), prezenți la nivel celular sub formă de purine (adenina, guanina, xantina și hipoxantina). Acidul uric provine de asemenea din digestia anumitor alimente bogate în purine/acizi nucleici: carnea roșie, organele interne (ficat, rinichi), carne de pește. Acidul uric și uratul sunt molecule caracterizate printr-o solubilitate slabă, solubilitate ce scade și mai mult la frig, în consecință, acidul uric va precipita cu sodiul, generându-se astfel cristale de urat de sodiu (precipitarea are loc în soluții apoase cum ar fi urina sau lichidul sinovial). Concentrațiile crescute de urat seric (hiperuricemie) apar când concentrația acestuia crește peste 6 mg% (valoare normală: 3-6 mg%).

Hiperuricemia este astfel produsă fie prin creșterea formării de urat (degradarea purinelor endogene sau exogene), fie prin scăderea excreției acestuia.

Guta

Este un sindrom cauzat de un răspuns inflamator cu formarea cristalelor de urat monosodic, secundar unei hiperuricemii cronice.

Debutază cel mai frecvent la o vârstă medie și afectează mai mult bărbații. Depozitele cristaline (tofi sau microtofi gutoși) se formează foarte lent la nivelul articulațiilor deoarece extremitățile sunt cele mai reci părți ale corpului. Guta prezintă 4 stadii: stadiul asimptomatic, artrita acută, perioada intercritică și guta cronică cu depunere de tofi gutoși. Atacul de gută este determinat de depunerea cristalelor de urat sodic la nivelul articulațiilor, cu declanșarea unei reacții inflamatorii acute. Acestea survin de obicei noaptea și sunt însoțite de dureri atroce, tumefacții, eritem, tensiune locală. Atacul poate afecta: genunchii, cotul, încheieturile mâinilor și picioarelor și rar șoldurile.

Printre consecințele cronice produse de gută întâlnim: artropatiile cronice, apariția calculilor renali și a nefrolitiaziei.

Principii terapeutice:

Tratamentul are trei etape importante: i) tratamentul atacului acut de gută, ii) tratamentul hiperuricemiei (tratament de fond) și iii) tratamentul complicațiilor renale. Tratamentul crizei acute este simptomatic, în timp ce tratamentul de fond este un tratament fiziopatogenic.

Tratamentul atacului acut are ca scop diminuarea procesului inflamator prin:

- repaus la pat – este protejată articulația afectată: repausul va dura până când manifestările dureroase vor fi calmate;
- regim alimentar - alimentație lejeră bazată pe legume, fructe, carbohidrați și hidratare cu apă minerală pentru alcalinizarea urinei;
- medicamente - colchicina și AINS (în cazul intoleranței sau rezistenței la colchicină)

- glucocorticoizi administrați intraarticular

Tratamentul de fond are ca scop reducerea excesului de urat prin:

- regim alimentar - interzicerea alimentelor bogate în nucleoproteine (carne de vitel, curcan, gasca, sunca, vanat, moluste, ficat, rinichi, sardelele, carne de porc, ciuperci, mazare,) și a alcoolului
- medicamente ce cresc eliminarea acidului uric - benzbromarona; probenecid, sulfpirazona (acționează prin inhibarea resorbției tubulare a acidului uric)
- medicamente ce inhibă producerea endogenă de acid uric: allopurinol. (inhiba enzima xantinoxidaza care intervine în etapele formării acidului uric)

Tratamentul complicatiilor renale

Prin menținerea în stare solubilă a acidului uric în urina este prevenită apariția nefropatiei urice. Se realizează prin suplimentarea aportului hidric (2-3 litri / zi) și prin alcalinizarea urinei (prin administrare de bicarbonat de sodiu asociat eventual cu acetazolamida). Pentru creșterea diurezei renale se poate administra furosemid.

Alterări ale metabolismului aminoacizilor – Fenilcetonuria

Fenilcetonuria reprezintă o tulburare metabolică determinată de un defect genetic, mai precis de absența sau nivel scăzut al enzimei fenilalaninhidroxilazei, enzimă care catalizează transformarea fenilalaninei în tirozină. Ca urmare, fenilalanina se acumulează în sange și în țesutul cerebral. În lipsa tratamentului, concentrația serică de fenilalanină depășește 20 mg%.

Simptomele precoce ale fenilcetonuriei care apar în 50% din cazuri:

- mirosul de mușchi al pielii, părului și urinei
- vomă și diaree ce duc la scăderea în greutate
- iritabilitate
- afecțiuni ale pielii: uscare, urticarie, eczeme
- sensibilitatea la lumină (fotosensibilitatea)
- din punct de vedere clinic: apar tulburări mentale progresive și grave: cretinism, precum și depigmentarea părului și a tegumentelor

Diagnosticul fenilcetonuriei se face în perioada neonatală printr-un test screening numit testul inhibiției bacteriene Guthrie. Tratamentul pentru fenilcetonurie constă în reducerea permanentă a cantității de proteine din dietă. Regimul trebuie respectat toată viața.

Alterări ale metabolismului aminoacizilor – Albinismul

Albinismul reprezintă o afecțiune genetică caracterizată prin diminuarea pigmentării ochilor, pielii, părului, produs de o anomalie congenitală a metabolismului melaninei (pigmentul ce dă culoare pielii și o protejează).

Absența melaninei în melanocite determină modificări morfologice caracteristice:

- păr alb sau blond foarte deschis,
- iris gri sau bleu,

- pupile cu reflexe roșii mai mult sau mai puțin vizibile
- piele decolorată, sensibilă radiațiilor solare.

La persoanele afectate de albinism există un risc crescut de apariție a carcinoamelor cutanate sau melanoamelor. Astfel, devine obligatorie protecția ochilor și a pielii, mai ales în perioadele însorite.

10. SISTEMUL REPRODUCĂTOR

10.1 Aparatul reproducător masculin

Aparatul reproducător masculin este constituit din structuri care produc, transport, protejează și asigură nutriția spermatozoizilor. Organele de reproducere masculine sunt organele genitale externe (penisul și scrotul) și organele genitale interne: testiculele, epididimul, canalele deferente și ejaculatoare, veziculele seminale, prostata și glandele bulbouretrale.

Penisul

Este organul copulator masculin, format din țesut erectil, ce favorizează erectia penisului în timpul excitației sexuale. Este constituit din: gland, porțiunea cea mai voluminoasă și preputul, învelișul tegumentar al glandului. Prin secțiune transversală de descriu: 2 corpi cavernoși, 1 corp spongios – care înconjoară uretra, la exterior aceștia sunt acoperiți de o tunică albuginee. Rolul acestuia îl reprezintă introducerea spermatozoizilor în vagin în vederea unei eventuale fecundări.

Scrotul

Scrotul este un sac de piele și țesut celular subcutanat situat în partea inferioară a peretelui abdominal, sub rădăcina penisului, fiind suspendat de regiunea pubiană. Pe fața sa anteroinferioară se observă un șanț longitudinal median, ce corespunde rafeului scrotal care separă în interior scrotal în două compartimente - cele două loje testiculare. La nivelul țesutului celular subcutanat se găsesc fibre musculare netede care au rolul de a se contracta sau relaxa (în funcție de temperatură) pentru a menține viabilitatea spermatozoizilor.

Testiculele

Testiculele reprezintă glanda reproducătoare masculină; produc spermatozoizii și hormonii sexuali masculine. Testiculele au o formă ovoidă, consistență dură, 4-5 cm în lungime, 2 cm în grosime și o lățime de 3 cm. La exterior parenchimul testicular este acoperit tunica albuginea. Fiecare testiculul conține 250-300 lobuli, iar fiecare lobul cuprinde 2-4 canalicule (tubi) seminifere contorte (lungime de 70-80 cm). Printre canaliculele seminifere contorte se află celulele interstițiale Leydig - celulele endocrine ale testiculului.

Epididimul și canalul deferent

Epididimul este un tub lung și întortocheat (de aprox. 6 m), acoperit de o tunică fibroasă; conține fibre musculare netede. Acesta stochează spermatozoizii produși în tuburile seminifere contorte și secretă o mare parte a lichidului seminal (activează spermatozoizii stocați). Canalul deferent (60 cm) reprezintă o continuare a canalului epididimului, traversează canalul inghinal și se termină prin confluența cu canalul excretor al veziculelor seminale. Are rol în conducerea spermatozoizilor de la nivelul epididimului până la nivelul canalului ejaculator.

Glandele anexe

Prostata este organ glandulomuscular impar situat în jurul porțiunii inițiale a uretrei și secretă un lichid alcalin albicios care dă culoarea spermei.

Veziunile seminale sunt 2 glande situate inferior de vezica urinară, lateral canalului deferent. Ductele excretoare se unesc cu porțiunea terminală a canalului deferent, formând canalul ejaculator (care penetrează apoi prostata). Acestea secretă un lichid alcalin cu fructoză, produsul energetic principal pentru spermatozoizi.

Glandele Cowper (bulbouretrale) sunt 2 glande situate pe părțile laterale ale uretrei, inferior prostatei. Acestea produc un lichid clar, alunecos, alcalin care lubrefiază uretra și neutralizează resturile de urină.

Spermatozoizii

Spermatozoidul este celula sexuală masculină. Spermatozoizii se formează în epiteliul tubilor seminiferi din testicul. Tubul seminifer prezintă celule cu rol trofic (celule Sertoli) între care se găsesc celulele germinative în diverse stadii de dezvoltare. Este format din cap (acrosom + nucleu), gât și flagel. Numărul este între 60.000.000 - 120.000.000/cm³ spermă.

Hormonii sexuali masculini: testosteronul

- stimulează dezvoltarea organelor genitale externe
- influențează creșterea liniară a corpului
- creșterea densității osoase și a masei musculare
- stimulează maturizarea spermatozoizilor
- dezvoltarea laringelui și modificarea vocii
- determină caracterele sexuale secundare masculine
- facilitează libidoul și potenția sexuală

Patologie

- Cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer la bărbați, după cancerul pulmonary. Acesta are o dezvoltare lentă, dar este în general curabil dacă este descoperit în stadiile incipiente.
- Adenomul de prostata afectează barbatii peste 50 ani, producând tulburari ale mictiunii. Este o tumorare benignă și non-cenceroasă a prostate.
- Agenezia peniană este un defect congenital în care penisul lipsește
- Fimoza este o afecțiune ce se localizează la nivelul prepuțului, caracterizată prin strâmtorarea anormală a inelului prepuțial ce determină o decalotare dureroasă sau chiar imposibilă.
- Priapismul este o afecțiune genitală, caracterizată printr-o erecție dureroasă și persistentă, nefiind condiționată de excitație fizică sau psihică.

10.2 Aparatul reproducător feminin

Organele genitale feminine sunt: interne (ovarele, uterul, salpingele/trompele uterine și vaginul) și externe (muntele pubian labiile mari, labiile mici, glandele vestibulare mari și mici, bulbul vestibulului, clitorisul, himenul).

Ovarele

Ovarele (2 glande) reprezintă glandele sexuale feminine, care produc celulele sexuale (ovulele) și hormonii sexuali feminini. La naștere, ovarele conțin milioane de foliculi ovarieni primari. La pubertate, dezvoltarea foliculilor este stimulată de hormoni, se dezvoltă și eliberează fiecare un ovul matur, la fiecare ciclu menstrual. Ovarele au o formă ovoidă aplatizată anteroposterior, lungime: 2,5 – 4 cm, masa: 5 – 8 g. Sunt acoperite cu un epiteliu embrionar sub care se află tunica albuginea (țesut conjunctiv dens). Parenchimul ovarului este alcătuit din substanța corticală (situată la periferie) și substanța medulară (în centrul ovarului)

Uterul

Uterul este un organ muscular neted cu pereți de aproximativ 1 cm grosime. În timpul sarcinii, aceasta cavitate crește foarte mult. Ea este captușita la interior de o mucoasă, bogată în vase sanguine și în glande, numită endometru. Sub influența hormonală ea crește în vederea unei eventuale nidații a ovulului fecundat. În absența fecundatiei, această

mucoasa se decolează în aproximativ 2 săptămâni după ovulație, vasele sanguine se rup, provocând sângerări (menstruație). Ovulul are o lungime de 8-9 cm; lățime: 4-5 cm.

Colul uterin

Colul uterin este mai puțin mobil ca și corpul uterului. Colul uterin este o porțiune fibromusculară de 3 cm care înconjoară canalul cervical, acoperit de o mucoasă. Canalul cervical comunică în sus cu cavitatea uterină prin orificiul intern al colului și în jos cu vaginul prin orificiul extern. Limita între corpul uterin și col este numită istm uterin.

Trompele uterine

Tubele uterine (oviducte) sunt două canale musculo-membranoase cu o lungime de 10 – 12 cm și lumenul între 2 și 4 mm, prin care ovocitul este condus din cavitatea peritoneală în cavitatea uterului. Trompa uterină comunică cu cavitatea uterului prin orificiul numit ostiul uterin. Format din 2 regiuni, pavilionul (extremitatea franjurată a trompei care înconjoară aproape în totalitate ovarul și primește ovulul în momentul ovulației) și ampula (regiunea largită a trompei care este situată aproape de ovar, în prima treime a lungimii trompei – este locul unde are loc fecundația).

Ovulele

Ovulul este celula reproducătoare feminină, numită de asemenea gamet feminin. Dimensiunea ovulelor este de 200-250 μm și durata de viață după ovulație este de 12-24 ore. Nucleul său conține 23 cromozomi. Dacă, în urma fecundației, ovulul fuzionează cu un spermatozoid, al cărui nucleu conține tot 23 cromozomi, vor forma un zigot de 46 cromozomi.

Hormonii sexuali feminini și reglarea hormonală a activității ovariene

Celulele endocrine ale ovarului se găsesc în substanța interstițială a glandei și în corpul galben, provenit din foliculi după spargerea lor, expulzarea ovulului și a lichidului folicular. Celulele epitelului folicular elaborează hormonul estrogen (foliculin), iar celulele corpului galben secretă hormonul progesteron. Pentru ovar este caracteristică producția ciclică a estrogenilor și a progesteronului

La femei funcția ovarului încetează în jurul vârstei de 50 ani; ovarul nu mai răspunde stimulărilor hipotalamusului și hipofizei.

În cazul unei sarcini, o sursă importantă de hormoni este placenta, îndeosebi după luna a 3-a de sarcină. Placenta secretă relaxină, progesteron, estrogen, hormon corionic de creștere, prolactină și gonadotropină corionică.

- Activitățile biologice importante ale estrogenului:
 - dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare feminine
 - diferențierea și dezvoltarea organelor genitale
 - stimularea creșterii miometriului și endometriului
 - stimularea creșterii și dezvoltării glandelor mamare
 - depunerea de grăsime subcutanată
- Activitățile biologice importante ale progesteronului:
 - pregatește endometrul de implantarea ovulului fecundat și dezvoltarea embrionului
 - formarea placentei, reținerea creșterii și dezvoltării noilor foliculi

Reglarea funcției ovariene implică acțiunea hormonilor de eliberare (releasing factors), a gonadotropinelor provenite din hipotalamus și a hormonilor, foliculostimulină (FSH) și hormonul luteinizant (LH), produși de hipofiză. Creșterea și maturarea unui folicul necesită FSH, LH și estrogeni; nivelele adecvate ale acestor hormoni sunt responsabili de ciclul ovarian și de dezvoltarea foliculară. În prima parte a ciclului concentrația estrogenilor este doar puțin crescută. Pe măsura dezvoltării foliculare, secreția de estrogeni crește puțin câte puțin (celulele foliculare reprezintă una din primele surse de estrogeni).

Ciclul ovarian

Constă într-o serie de modificari care se produc in ovar:

- **dezvoltarea foliculilor:** sub influența unei stimulări hormonale adecvate, câțiva foliculi primari își continua dezvoltarea și devin foliculi secundari. În funcție de creșterea lor, o membrană translucidă noncelulară, zona pelucida, se formează în anumiți foliculi secundari. Dacă unul din acești foliculi crește în dimensiuni, se formează o cavitate (antru) umplută cu lichid care crește în dimensiuni și se deplasează către suprafața ovarului unde formează o protuberanță. Acest folicul matur se numește folicul De Graaf (perioada de dezvoltare: 10-14 zile).

- **eliberarea unui ovul provenind dintr-un folicul matur în urma ovulației:** în condiții hormonale adecvate, foliculii De Graaf se rup și eliberează ovulul, proces numit ovulație. După ovulație, ovulul trece în pavilion, unde mișcările ciliare ale franjurilor pavilionului trompei lui Fallope produc un curent de lichid peritoneal, care împinge ovulul prin trompa lui Fallope.
- **formarea unei structuri numită corpul galben:** după ovulație și pierderea lichidului folicular, foliculul De Graaf se strânge. Celulele foliculului rupt se hipertrofiază apoi, se îngalbenesc și se transformă în corpul galben. Ieșirea corpului galben depinde de cea a ovulului, astfel: dacă ovulul nu este fecundat, corpul galben, după 14 zile, degenerează și formează o cicatrice subțire albă formată din țesut conjunctiv, corpul alb; dacă ovulul este fecundat, corpul galben continuă să se dezvolte și rămâne în același loc până la sfârșitul sarcinii.

Durata ciclului ovarian variază între 20-40 zile, cu o medie de 28 zile. Ciclul menstrual implică modificări repetitive ale interiorului mucoasei uterine și, într-o măsură mai mică, ale mucoasei vaginale. Este în strânsă legătură cu ciclul ovarian.

10.3 Contracepția hormonală

Definiție: o metodă ce permite prevenirea concepției unui copil. Contraceptivele orale conțin hormoni ovarieni care produc un feedback negativ asupra hipotalamusului, inhibând producția de GRH și de gonadotropine hipofizare (LH și FSH), astfel nu mai este stimulată ovulația. Contraceptivele orale conțin estrogen și progesteron sau doar progesteron (pentru evitarea efectelor secundare asociate estrogenilor sau în cazul în care administrarea estrogenului este contraindicată).

Mecanismele contracepției

- inhibarea creșterii foliculare cu absența ovulației (efectul principal al pilulei)
- absența valorii maxime a LH și FSH - estrogenii și progestativele
- modificarea consistenței mucusului cervical – devine gros, împiedcând trecerea spermatozoizilor - progestativele
- atrofia endometrului care devine astfel inapt pentru nidare - progestativele.

Clasificare:

În funcție de doza de estrogeni :

- normodozate (50 μg etinilestradiol)
- minidozate (30 μg etinilestradiol)
- microdozate (20 μg etinilestradiol)

În funcție de proporția estrogen/progesteron din pilule:

- combinații fixe, monofazice: eliberează aceeași cantitate de estrogen și progesteron pe durata celor 21 de zile de administrare a pilulei. Urmează o pauză de 7 zile
- combinații secvențiale, bifazice sau trifazice, care conțin un estrogen și diferite doze de progestativ

Reacții adverse

- Cresc cu 40% frecvența bolilor cardiovasculare prin favorizarea coagulării (cresc sinteza factorilor coagularii: VII, VIII, IX, X și a fibrinogenului)
- Cresc colesterolul și trigliceridele → produc dislipidemie → ateroscleroză
- Scad toleranța la glucoză → pot induce diabet
- Cefalee, depresie nervoasă, scăderea libidoului, irascibilitate
- Pot declanșa crize epileptice
- Pot determina apariția parului în exces, transpirații abundente
- Scad fluxul biliar și pot favoriza instalarea litiazei biliare și a icterului
- Creștere în greutate
- Hipertensiune arterială și edeme
- Erupții cutanate și fotosensibilizare

Contraindicații

- DZ
- obezitate
- tumori
- insuficiență hepatică sau renală
- litiază biliarp
- fumătoare
- peste 35 ani

11. APARATUL LOCOMOTOR

Aparatul locomotor este format din oase (cu legăturile numite articulații) și din mușchi. Totalitatea osoaselor formează scheletul, care constituie un fel de „schelă” care generează forma generală și proporția corpului omensc. Oasele sunt legate între ele prin diferite feluri de structuri conjunctive (articulații) care le asigură mobilitatea. Pe oase sunt fixați mușchii striati scheletici care acționează asupra oaselor și articulațiilor și imprimă unele mișcări ale segmentelor osoase.

11.1 Sistemul osos

Oasele sunt organe dure și rezistente, de culoare alb-gălbuie. Ansamblul lor (206 oase) constituie scheletul. Scheletul este divizat în: *i) scheletul axial*: craniu, coloana vertebrală (33-34 oase), cutia toracică și *ii) scheletul complementar* oasele membrilor superioare și inferioare. 33-34 dintre ele sunt impare: vertebrele, sacru, coccis, sternul și unele oase ale craniului, celelalte oase sunt pare.

Functii

- determină forma, dimensiunile și proporțiile corpului
- servesc ca sprijin pentru întregul corp și pentru părțile moi
- alcătuiesc cavități ce protejează organe
- sunt depozite pentru substanțele minerale
- locomoție

Configurație externă

În general, oaselor li se atribuie forma unor corpuri geometrice cu trei dimensiuni: lungime, lățime și grosime:

- oase lungi - lungimea depășește lățimea și grosimea
- plate - lungimea și lățimea sunt aprox. egale, dar depășesc grosimea
- scurte - au cele 3 dimensiuni aproape egale

Configurație internă

Prin secționarea oaselor și examinarea pe secțiune se observă prezența unei substanțe osoase (țesut osos) propriu-zise (albicioasă, de consistență dură-lemnă). Țesutul osos este un țesut de natură conjunctivă compus dintr-o *substanță interstițială* (alcătuită din substanță

fundamentală/oseină - impregnata cu substanțe minerale și substanța colagenă) și 3 tipuri de celule: osteoblaste, osteoclaste, osteocite.

După dispoziția microscopică a celulelor, a substanței fundamentale și a fibrelor distingem 2 feluri de țesut osos: compact și spongios.

Țesut osos (substanța) compact/ă se găsește în diafizele oaselor lungi și scurte și la suprafața epifizelor. Este format din lamele osoase (fibre colagene subțiri, înglobate în substanța fundamentală calcificată). Între lamelele osoase sau în grosimea lor se găsesc osteoplastele (cămăruțe lenticulare) care conțin osteocite. Ansamblul format de un canal Havers situat central, de lamelele osoase ce-l înconjoară și de componentele aflate în aceste formațiuni constituie o unitate morfologică și funcțională numită osteon sau sitem haversian. Canalele Havers conțin vase de sânge și nervi. Se anastomozează între ele prin intermediul canalelor Volkmann. Se deschid în cavitatea medulară a osului și la suprafața acestuia, în subperiost.

Țesut osos (substanța) spongios/ă se găsește în epifizele oaselor lungi și vertebre; are aspect de burete, cu cavități de mărimi diferite, umplute cu măduvă osoasă, înconjurat de țesut osos compact.

Periostul este o membrană fibroasă care învelește oasele pe toată suprafața lor exterioară. La nivelul articulațiilor, periostul se continuă cu capsula articulară. Grosimea acestuia variază în funcție de dimensiunile oaselor, vârstă, sex. Este alcatuit din 3 straturi: extern (bogat în vase sanguine, nervi și receptori), intermediar (fibroelastic, bogat în fibre conjunctive și elastice) și intern (osteogen, reprezintă stratul proliferant). Periostul are rol în formarea țesutului osos în perioada osteogenezei la copii, iar la adulți asigură nutriția și creșterea osului în grosime.

Măduva osoasă

Cavitățile substanței spongioase și cavitatea medulară a oaselor lungi, sunt umplute cu o substanță moale, semifluidă, bogată în elemente sanguine. Măduva osoasă are mai multe roluri importante: participă la formarea țesutului osos, în timpul osificării (rol osteogen); contribuie la formarea elementelor figurate ale sângelui (rol hematopoietic); constituie un factor mecanic, diminuând greutatea oaselor; ca orice țesut adipos, servește ca substanță de rezervă. Se deosebesc 3 tipuri de măduvă osoasă:

- Măduvă roșie: măduva roșie osteogenă – cu rol principal în osteogeneză, și măduva roșie hematogenă - cu rol principal în hematopoieză.
- Măduvă galbenă: se găsește în cea mai mare parte a oaselor adultului și reprezintă pentru organism o rezervă de lipide.
- Măduvă gelatinoasă (cenușie): se găsește la bătrâni și nu îndeplinește niciun rol în organism.

Scheletul uman

I. Scheletul capului

- Neurocraniul: - porțiunea superioară și posterioară a craniului
- format din 8 oase: frontal, etmoid, sfenoid, occipital, 2 oase parietale și 2 oase temporale
- Viscerocraniul (fața): alcătuit din 14 oase dintre care 6 sunt perechi (maxila, zigomaticul, nazalul, lacrimal, palatin și cornetul nazal inferior) și 2 impare: mandibula și vomerul.

II. Scheletul trunchiului

- Coloana vertebrală:
 - 7 vertebre cervicale
 - 12 vertebre toracale
 - 5 vertebre lombare
 - 5 vertebre sacrale concrescute
 - 4-5 vertebre coccigiene concrescute
- Cutia toracică:
 - 12 vertebre
 - 12 perechi de coaste
 - sternul

III. Scheletul membrelor superioare:

- Este format dintr-o porțiune care îl leagă de trunchiul osos – centura scapulară (formată din claviculă și omoplat) și o porțiune în continuarea acesteia - membrul superior liber
- Scheletul membrului superior liber este alcătuit la rândul său din:
 - scheletul brațului: humerus
 - scheletul antebratului: radius și ulna
 - scheletul mâinii: 27 oase împărțite în oasele carului, oasele metacarpului și oasele degetelor mâinii

IV. Scheletul membrelor inferioare

- Centura pelviană (oasele coxale):
 - ilion
 - ischion
 - pubis
- Scheletul membrelor inferioare libere
 - Scheletul coapsei: femur
 - Scheletul gambei: tibia și fibula (peroneu)
 - Scheletul piciorului: 26 oase dispuse în 3 grupe: tarsiene, metatarsiene, oasele degetelor

Articulațiile

O articulație este alcătuită din:

- **cartilaj**: înveliș de culoare albă care acoperă suprafețele articulare. Este hidratat și elastic; cu rol în protecția osului.
- **capsula**: manșon fibros ce menține suprafețele articulare.
- **ligamentele**: alcătuite din țesut fibros; unesc 2 oase învecinate între ele.

Tipuri de legături dintre oase:

- Sindesmoza: legarea a 2 oase se face prin intermediul unui țesut fibros (suprafețele osoase articulare sunt unite prin țesut fibros)
- Sincondroza: legarea se face prin intermediul cartilajului hialin. (suprafețele articulare sunt unite prin cartilaj hialin foarte aderent la ele)
- Simfiza: legarea se face prin cartilaj fibros și țesut conjunctiv (țesutul de legătură este fibrocartilajul)
- Diartroza: articulația cea mai frecventă. Este o articulație discontinuă, constituită din suprafețe articulare, capsula articulară și o cavitate articulară între fragmentele articulare.

Fiziopatologie

1. Fracturile

Reprezintă o întrerupere sau discontinuitate la nivelul unui os, ca urmare a unui traumatism. Semnele generale includ agitație, anxietate, paloare, iar semnele locale: durerea în punct fix, echimoza, deformare locală, mobilitate anormală, crepitația osoasă, întreruperea continuității osoase.

2. Entorse:

Sunt leziuni traumatice la nivelul articulațiilor, fără modificarea raportului anatomic normal dintre suprafețele articulare. Acestea apar ca urmare a unei supratorsiuni; în urma leziunii se produce întinderea sau ruperea ligamentelor de la nivelul articulației.

3. Luxații

Este o afecțiune traumatică, care constă în deplasarea premanentă a extremităților osoase ale unei articulații. Se produc leziuni ale capsulei articulare, ligamentelor, distrucții vasculare, leziuni nervoase și musculare. Semnele clinice includ: derere puternică, impotență funcțională, deformarea regiunii, echimoză, hematom, hemartroză.

4. Traumatismele craniene

Se numără printre cele mai frecvente afecțiuni ale sistemului nervos. Principale cauze de apariție a traumatismelor craniene includ: accidentele rutiere, agresiunile, traumatismele survenite în cursul practicării unor ramuri sportive și accidentele de muncă

În funcție de intensitatea șocului, traumatismele craniene pot fi atât leziuni ale scalpului (răni, tumefacții), leziuni osoase (fracturi ale craniului), cât și leziuni interne (creier).

Comoția reprezintă o scurtă abolire a stării de conștiință prin implicarea "funcțională" a formației reticulate a trunchiului cerebral; aceasta este considerată o întrerupere de moment a funcției de vigilență care apare datorită depolarizării brutale a neuronilor componenți. Starea este tranzitorie și reversibilă, durând în jur de un minut.

Contuzia cerebrală se caracterizează prin alterarea sau pierderea stării de conștiință și instalarea unor semne neurologice de focar. Aceasta apare datorită unui traumatism care provoacă o necroză a țesutului cerebral în punctul în care șocul are efect maxim, la care se pot adăuga hemoragii arteriale sau venoase, hematoame, vasoparalizie, vasodilatație sau edem cerebral.

Abcesul cerebral reprezintă principala complicație infecțioasă care poate apărea atât în traumatismele închise, printr-o posibilă fisură a învelișurilor meningiene, cât și a celor deschise, în care mecanismul de vehiculare a infecției este clarificat.

5. Osteomielita

Reprezintă inflamația măduvei osoase, cu propagare pe substanța compactă și spongioasă a osului și a periostului. După caracterul evolutiv, osteomielita poate fi acută și cronică, iar după mecanismul de infectare al măduvei osoase poate fi osteomielită hematogenă primară sau secundară (complicație a traumatismelor).

Rolul principal în apariția osteomielitei revine microorganismelor piogene: stafilococul hemolitic (60-70%), streptococii (15-20%), bacilii coliformi (10-15%), pneumococii, gonococii. Uneori agenții patogeni pot fi ciupercile. Sursa de propagare hematogenă a infecției poate fi focarul inflamator din orice organ, dar de cele mai multe ori focarul primar nu poate fi depistat. Se presupune că la acești bolnavi are loc o bacteriemie tranzitorie generată de o leziune intestinală, afecțiuni ale dinților, infecții ale căilor respiratorii superioare.

Particularitățile vascularizării țesutului osos contribuie la localizarea infecției în oasele tubulare lungi. Procesul purulent începe, de obicei, în interstițiul medular ale metafizelor, unde fluxul sanguin este lent. Ulterior se poate extinde, provocând necroze vaste, răspândindu-se pe stratul cortical al osului, periost și țesuturile adiacente. Inflamația purulentă se extinde și prin canalul osteo-medular, afectând porțiuni noi ale măduvei osoase. La copii, mai ales la nou-născuți, din cauza fixării slabe a periostului și particularităților vascularizării cartilajelor epifizelor, procesul purulent se extinde adesea asupra articulațiilor, provocând artrite purulente.

Complicații: hemoragii din fistule, fracturi spontane ale oaselor, formarea unor pseudoartroze, luxații patologice, sepsis.

6. Osteoartroza

Este una din cele mai frecvente boli ale articulațiilor de natură degenerativă/distrofică. Apare cu preponderență la femeile de vârstă înaintată. Osteoartroza poate fi: primară (idiopatică) și secundară (de exemplu, în boli endocrine). Cele mai afectate sunt articulațiile membrelor inferioare : coxofemurală, a genunchiului, a gleznei, mai rar, articulațiile mari ale membrelor superioare. În dezvoltarea osteoartrozei sunt importanți factorii predispozanți - ereditari (dereglaarea determinată genetic a metabolismului cartilajului articular) și dobândiți (traumatismu mecanic). Se descriu 3 stadii ale osteoartrozei : 1) în primul stadiu apar dureri în articulații la efort, radiologic se constată îngustarea fantei

articulare și osteofite, 2) în stadiul doi durerile din articulații devin permanente, îngustarea fantei articulare și dezvoltarea osteofitelor la examenul radiologic sunt mai pronunțate și 3) în stadiul al treilea pe lângă dureri articulare permanente se constată insuficiența funcțională a articulațiilor.

11.2 Sistemul muscular

Sistemul muscular cuprinde toate formațiunile constituite din celule contractile. Este alcătuit din musculatura somatică și viscerală. Se întâlnesc 3 tipuri de celule musculare: striate (fibre striate, polinucleare), netede (fusiforme, un singur nucleu dispus central) și cardiace striate (fibre striate, uninucleare). Astfel se descriu mai multe tipuri de mușchi:

- mușchi scheletici: au un metabolism intens; mari producători de energie; răspund rapid și precis la stimuli
- mușchii netezi: intră în structura viscerelor cavitare, celulelor glanulare, vaselor sanguine; funcționează involuntar; realizează funcțiile viscerale motorii; intervați de sistemul nervos vegetativ; reacționează mai lent la stimuli și produc puțină energie
- mușchiul cardiac: intră în structura inimii, este un tip particular de mușchi striat; funcționează involuntar; intervat de sistemul nervos vegetativ;

Structura mușchiului

Mușchiul este format dintr-o componentă conjunctiva și una musculară.

Țesutul conjunctiv formează învelisul exterior al mușchiului (epimisium), învelisul fasciculelor de fibre musculare (perimisium) și învelișul fiecărei fibre musculare (endomisium). La nivelul țesutului conjunctiv se găsesc vase sanguine, limfatice și nervi, având astfel rol în asigurarea integrității mecanice, nutritive și biologice a fibrelor și fasciculelor musculare.

Țesutul muscular este alcătuit din celule contractile specializate (fibre musculare, numite și miocite) în contracția musculară. Fiecare fibră conține mai multe miofibrile alcătuite la rândul lor din 2 tipuri de structuri denumite miofilamente: unele groase (miozina) și unele subțiri (actina).

Portiunea situată între 2 benzi Z se numește sarcomer. Sarcomerul reprezintă unitatea funcțională, contractilă a mușchiului scheletic.

Sarcomerul

Sarcomerul conține două tipuri de proteine, proteinele contractile și proteinele reglatoare.

Proteinele contractile sunt dispuse în paralel de-a lungul întregului ax al sarcomerului și sunt reprezentate de filamentele fine de actină și filamentele groase de miozină. Miofilamentele de actină se fixează cu unul din capete direct pe liniile Z. Actina se prezintă sub forma unor polimeri lungi a căror monomeri sunt în formă de boabă de fasole. Miofilamentele de miozină sunt dispuse la mijlocul sarcomerului și se fixează indirect pe liniile Z prin intermediul unei proteine, protein titina. Miozina are formă de baston de golf.

Proteinele de reglare sunt de 2 tipuri: troponina și tropomiozina.

Jonctiunea neuro-musculară și mecanismul contractiei musculare

Jonctiunea neuro-musculară (sau terminația neuro-musculară) este locul unde o terminație axonală (butonii terminali) vine în contact cu sarcolema fibrei musculare. Placa motorie reprezintă locul unde suprafața sarcolemei formează o scobitură în care se va realiza jonctiunea neuromusculară.

Filamentele de actină aparținând celor două benzi Z succesive, se află printre filamentele de miozină, cu capetele lor libere care se suprapun puțin, când sarcomerul este relaxat. Eliberarea unui neurotransmițător (acetilcolina) de la nivelul terminației axonale din placa motorie, determină generarea unui impuls electric la nivelul sarcolemei fibrei musculare și crearea unui potențial de acțiune. Astfel are loc inițierea contractiei mușchiului scheletic. Curenții electrici se răspândesc și spre interiorul fibrei, unde determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmatic. Pătrunderea curentului electric în vecinătatea fiecărei miofibrile în parte se realizează prin transmiterea PA prin tubii T. Tubii T sunt foarte înguști, încep de la nivelul membranei celulare și penetrează fibra musculară, străbătând-o complet dintr-o parte în cealaltă. Ionii de calciu vor iniția apoi contractia.

Calciul este necesar pentru a permite capetelor de miozină să se fixeze de actina. Filamentele de actină sunt apoi trase printre filamentele de miozină astfel încât se vor suprapune aproape complet. În același timp,

benzile Z sunt trase de către filamentele de actină până în vecinătatea capetelor filamentelor de miozină. Deci, contracția musculară are loc printr-un mecanism de glisare a filamentelor.

Tesutul muscular - proprietăți

Excitabilitatea este proprietatea mușchului de a reacționa la anumiți stimuli.

Contractilitatea este proprietatea mușchiului de a-și schimba forma sub acțiunea unei excitații și de a exercita o tracțiune la extermitățile sale.

Elasticitatea este proprietatea miocardului de a reveni la forma inițială după încetarea contracției.

Clasificarea mușchilor

- Mușchii capului:
 - Mușchii masticatori: temporal, maseter
 - Mușchii mimicii, faciali: sunt situați superficial (mușchi pielosi), subțiri, fini. Au rol și în masticatie, respirație, vorbire.
 - m. boltii craniene: epicranian
 - m. pleoapelor: sprancenos, orbiculari, coborători ai sprancenii
 - m. nasului: nazal
 - m. gurii: orbicular al gurii, zigomatic, ridicător al buzei superioare, coborâtor
 - m. urechii externe: auricularis
- Mușchii gâtului: influențează mișcările capului, mandibulei, osului hioid, segmentului cervical al coloanei vertebrale, primele 2 coaste; modifică forma și poziția limbii, faringelui și laringelui.
 - sternocleidomastoidian
 - suprahioidieni:
 - infrahioidieni:
 - mușchi profunzi:
 - scalieni
- Mușchii spatelui:
 - m. superficiali:
 - trapez
 - dorsal

- romboizi
 - m. profunzi:
 - spinal
 - semispinal
- Mușchii toracelui
 - m. care acționează asupra centurii scapulare și a brațului:
 - m. pectoral mare/ mic
 - subclavicular
 - dintat anterior
 - m. autohtoni:
 - intercostali externi/ interni
 - transvers al toracelui
 - ridicatori ai coastelor
- Mușchii abdomenului :
 - drept abdominal
 - oblici
 - transvers
- Mușchii membrului superior
 - m. centurii scapulare:
 - deltoid
 - subscapular
 - m. brațului:
 - flexori
 - biceps
 - triceps
 - m. antebrațului:
 - pronatori
 - supinatori
 - m. mâinii
- Mușchii membrului inferior
 - m. bazinului
 - piriform
 - gluteali
 - gemellus
 - m. coapsei
 - cvadriiceps femural

- croitor
- pectineu
- adductor/abductor
- semitendinos/semimembranos
- m. gambei
 - solear
 - gastrocnemian
 - peronier
 - tibial
- m. piciorului

Fiziopatologia sistemului muscular

1. Atrofia musculară

Apare cel mai frecvent la mușchii care nu sunt utilizați. Aceștia își pierd din forța și își micșorează dimensiunile. Cauzele posibile includ imobilizarea la pat prelungită și accidentul vascular cerebral.

2. Mialgia

Poate să apară izolat, la nivelul unui anumit mușchi sau la nivelul întregului corp. Cauzele posibile includ: leziuni musculare, efort fizic intens, stres, boli autoimune (lupus, polimiozita), infecții virale, unele medicamente.

3. Hernia

Este o ruptură care apare într-o regiune a unui perete muscular slab, însoțită de ieșirea unui organ sau a unei părți din acesta, prin structura sau mușchiul care îl conține. Apare datorită unei presiuni crescute în abdomen, în obezitate, cu înaintarea în vârstă sau poate fi congenitală.

4. Platfusul

Apare ca urmare a slăbirii mușchilor piciorului care alcătuiesc curbura piciorului. Este de 2 tipuri: flexibil (asimptomatic și nedureros) și rigid (datorat unei dezvoltări anormale a piciorului, dureros, necesită tratament)

5. Tetanosul

Este o boală infecțioasă, caracterizată prin spasme musculare. Este provocată de toxina provenită de la Clostridium tetani, care pătrunde în corp pe calea unor rani deschise, arsuri. Nu este contagios! Simptomele

includ înțepenirea fălcilor, a mușchilor abdominali și ai spatelui, febră, transpirație, probleme de deglutiție, spasme musculare dureroase.

6. *Miastenia gravis*

Este o boală conică autoimună reprezentată de o slăbire progresivă și o fatigabilitate patologică a mușchilor striati care conduce la paralizie. Dezvoltarea bolii este legată de micșorarea până la 90% a numărului de receptori ai acetilcolinei la o unitate de placă motorie, fapt determinat de reacții autoimune. Anticorpii la receptorii acetilcolinei au fost extrași din timus și identificați în sângele a 85-90% dintre bolnavi. Cauza apariției o presupune un defect în transmiterea impulsului nervos la mușchiul efector datorită scăderii numărului de receptori pentru acetilcolina. Aceasta apare atunci când comunicarea normală este întreruptă la nivelul joncțiunii neuromusculare. Pot fi afectați orice mușchi dar în specialii apare afectarea m. ochilor, m. masticatori, m. brațului și ai femurului. Contrakția normală a mușchilor după funcționarea activă își pierde din forță și volum și se poate întrerupe complet. După odihnă, funcția mușchilor se restabilește. În stadiul avansat al bolii timpul de odihnă se mărește, se creează impresia de paralizie a mușchilor. Boala se întâlnește la orice vârstă (vârful morbidității este la 20 de ani) și este de trei ori mai frecventă la femei comparativ cu bărbații. Cauza exactă de apariție a bolii nu este cunoscută, dar s-a constatat o corelație între anomaliile timusului și miastenie; timectomia duce adeseori la apariția unui efect pozitiv. Complicațiile apar mai frecvent în cazul afectării musculaturii respiratorii. Ventilația pulmonară neadecvată duce la dezvoltarea pneumoniei și asfixiei, care, de obicei, sunt cauza decesului.

12. SEMNALIZAREA CELULARĂ ȘI RECEPTORII

Semnalizarea celulară reprezintă modalitatea prin care celulele pot comunica între ele, fac schimb de informații.

Semnalizare celulară = semnalizare transmembranară (mesajul străbate obligatoriu membrana celulară).

Are loc indiferent de distanța la care se afla situată celulele; căile de semnalizare se clasifică astfel:

- *endocrine*: celulele se afla la distanță mare și moleculele semnal trebuie transportate prin umori
- *paracrine*: celulele care comunica se afla în imediată vecinătate
- *autocrine*: semnalul este transmis și receptat de aceeași celulă
- *juxtacrine*: celulele sunt atașate, legate; ambele transmit și receptionează semnale

Mecanismul și etapele semnalizării celulare:

Semnalizarea celulară are loc cu participarea obligatorie a 2 componente:

- **ligand** (moleculă semnal)
- **receptor**

Legarea ligandului de receptor induce modificări conformaționale la nivelul acestuia → inducerea/initierea unor mecanisme prin care celula primește și prelucrează semnalul → declanșarea unor diferite procese celulare.

Tipul de răspuns pe care celula îl creează este dependent de setul de proteine efectoare (cele care preiau semnalul de la receptor și contribuie la desfășurarea proceselor intracelulare care constituie răspunsul).

Etape:

1. Inițierea semnalizării: are loc prin legarea ligandului de receptor. Legarea ligandului presupune existența unei interacțiuni de afinitate, de mare specificitate.

2. Transducția semnalului și activarea receptorului

Legarea ligandului induce modificări conformaționale ale receptorului (la nivelul lanțului polipeptidic) → propagarea informației prin domeniul

transmembranar al receptorului, pana la endodomeniul din citosol → activarea receptorului

3. Activarea efectorului si amplificarea semnalului

Receptorul activat leagă molecula primului efector → activarea primului efector → activarea efectorilor 2ș.a.m.d

! procesul de semnalizare presupune existența unui numar mare de tipuri de efectori care acționează secvențial, fiecare preluând semnalul de la efectorul anterior (din amonte) și il transmite apoi efectorului următor (în aval) => amplificarea semnalului crește până la finalizarea răspunsului celular.

4. Atenuarea semnalului si desensibilizarea celulei: după finalizarea răspunsului celular are loc inactivarea efectorilor, desfacerea ligandului de receptor și degradarea intracelulară a ligandului (prin liză, metabolizare, defosforilare)

Clasificarea liganzilor:

1. Dupa solubilitate:

A. Hidrofili (liofobi): aminoacizi (AA), peptide, catecolaminele, serotonina (5-HT), histamina

B. Hidrofobi (liofili): hormonii tiroidieni, steroizii, eicosanoidele

2. Dupa structura chimica:

- **AA:** glutamat, aspartat, glicina, acidul gamma amino butiric (GABA)
- **amine:** catecolamine (D, NA, A); serotonina (5-HT), h. tiroidieni si histamina
- **peptide** (polipeptide, proteine): citokine
- **steroizi:** glucocorticoizii, progesteron, estrogenii, androgenii, mineralocorticosteroizii
- **derivatii acidului arahidonic:** prostaglandiele, prostaciclinele, tromboxanii, leucotrienele
- **Acetilcolina (Ach)**
- **Medicamente**

+ stimuli fizici care pot activa receptorii

Tipuri de răspunsuri celulare:

- Diferențierea: autoregenerare (ex: celula stem, regenerare tisulară, hematopoieză)
- Supraviețuire: cel mai des întâlnit efect; celula primește stimuli care ajută la adaptarea acesteia la condiții noi; celula răspunde prin funcționare normală și supraviețuire
- Proliferare: homeostazia celulară, capacitatea de a reface țesuturile
- Apoptoză: moartea celulară programată

Factori care influențează răspunsul celular

1. Concentrația ligandului

Creșterea concentrației ligandului determină creșterea nr. de receptori ocupați; efectul durează până la saturarea receptorilor (când toți receptorii sunt legați/ocupați).

2. Afinitatea receptorului

Cu cât este mai mare afinitatea receptorului pentru ligand cu atât crește răspunsul celular.

Liganzii care se leagă de receptor și produc un efect/răspuns celular = **AGONIȘTI** (se leagă de receptor și activează receptorul declanșând un răspuns biologic).

Clasificare:

- **agonist selectiv**: este selectiv pentru un anumit tip de receptor.
- **agonistul deplin**: se leagă și activează receptorul cu producerea răspunsului maxim care poate fi obținut de la acel receptor.
- **agonistul parțial**: se leagă și activează un receptor, dar doar cu o eficacitate parțială.
- **agonist invers**: este un agent care se leagă de același receptor ca un agonist dar exercită un efect farmacologic opus față de cel al agonistului respectiv.

Liganzii care se leagă de receptor DAR NU produc un efect/răspuns celular = **ANTAGONIȘTI** (se leagă specific de un anumit receptor și îl blochează cu scopul diminuării semnificative a activității acestuia)

Clasificare:

- **antagonist competitiv** se leagă de același situs ca ligandul endogen => scăderea potenței ligandului. Pot fi **reversibili** și **ireversibili**.
- **antagonistul necompetitiv** se leagă de un situs diferit pe receptor, ceea ce diminuează eficacitatea maximă a ligandului endogen.

3. Numarul de receptori

Creșterea nr. de receptori determină creșterea efectului/răspunsului celular.

Agoniștii și antagoniștii pot influența numărul și funcționalitatea receptorilor apti pentru legare. Astfel apar 2 fenomene :

- **UP-REGULATION:** creșterea nr. de receptori atunci când concentrația de ligand este scăzută
 - apare la reducerea stimulării receptorului (absența unui agonist sau la blocarea receptorului de către un antagonist).
 - se realizează prin: scăderea degradării receptorului (receptorul se va retrage în citoplasmă) sau sensibilizarea receptorului (crește numărul de receptori exprimați la suprafața membranei).
- **DOWN-REGULATION:** scăderea nr. de receptori atunci când concentrația de ligand este crescută.
 - apare ca o măsură de apărare a organismului în prezența unui agonist în exces care are duce la o suprastimulare a receptorului.
 - se realizează prin: creșterea degradării, desensibilizarea și internalizarea receptorilor.

Tipuri de receptori

Receptorii sunt proteine sau glicoproteine membranare care primesc stimuli externi /se leaga de molecule semnal și suferă modificări structurale care declanșează diferite activități celulare.

Clasificarea în funcție de proprietățile fizico-chimice ale moleculei semnal:

1. Receptorii pentru liganzi lipofili/ liposolubili
2. Receptorii pentru liganzi hidrofilii/ hidrosolubili

12.1 Receptorii pentru liganzi lipofili/ liposolubili

Receptorii pentru liganzi lipofili:

- cortizol
- estrogeni
- progesterone
- vitamina D
- hormoni tiroidieni
- acid retinoic

Având proprietati lipofile, pot străbate membrana celulară prin difuziune simplă. Prin spațiul intracelular aceștia sunt transportați cu ajutorul unei proteine transportoare. Receptorii pentru liganzii lipofili sunt localizați în citosol sau în nucleu și preiau ligandul după difuzia acestuia prin membrană.

- dacă receptorii sunt situați în citosol, activarea complexului ligand-receptor va avea loc tot în citosol. Pătrunderea complexului în nucleu are apoi loc prin porii nucleari.

- dacă receptorii sunt situați în nucleu, liganzii sunt conduși în nucleu cu ajutorul unor proteine transportatoare unde va avea loc activarea complexului ligand-receptor.

Complexul ligand-receptor activat se va lega de o secvență specifică de ADN (element de răspuns) care determină transcrierea genei/inhibiția transcrierii genei respective. Aceasta va duce apoi la activarea/dezactivarea translației ARNm, și implicit, la activarea/dezactivarea sintezei de proteine care produce un răspuns celular.

12.2 Receptorii pentru liganzi hidrofili/ hidrosolubili

Receptorii pentru liganzi hidrofili sunt cei mai numeroși și sunt localizați la nivelul membranei celulare.

Clasificare:

1. Receptori cu funcție de canal ionic (rec. inotropici/canal ionic cu ligand)
2. Receptori cuplați cu proteine G
3. Receptori cu funcție enzimatică sau cuplați cu enzime

12.2.1 Receptori cu funcție de canal ionic

Sunt canale ionice rapide care se închid/deschid ca urmare a cuplării unui ligand. Legarea ligandului și deschiderea canalului determină intrarea/ieșirea ionilor din celulă cu 2 efecte:

- schimbarea potențialului de membrană: depolarizare sau hiperpolarizare
- pasaj Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-

12.2.1 Receptori cuplați cu proteine G

Sunt proteine transmembranare multipas care trec de 7 ori prin planul membranei.

Organizarea transmembranară a receptorului:

- la suprafața celulei este expus capătul amino-terminal
- pe fața citosolică este expus capătul carboxi-terminal
- cele șapte domenii transmembranare (TM1 - TM7) asigură formarea a trei bucle externe (numite și ectodomeniu) și a trei bucle interne (numite și endodomeniu)

Ectodomeniul receptorului este mare și conține situri pentru legarea unor diverși liganzi.

Endodomeniul receptorului reprezintă locul de interacțiune cu proteinele G, dar și locul de fosforilare necesar desensibilizării.

Mecanism de acțiune/etape:

1. *Legarea ligandului de receptor* -> activarea receptorului
 - proteina G prezintă 3 subunități (α, β, γ) - subunitatea α se leagă de guanozin difosfat (GDP) în stare inactivă
2. *Activarea receptorului* => detasarea GDP și legarea GTP => activarea proteinei G
3. *Transmiterea semnalului la efectorul din aval*: acesta poate avea fie funcție enzimatică (adenilat-ciclaza, fosfolipaza C, GMPc), fie rol de canal ionic. Prin diferite mecanisme/căi apare *efectul celular*. Efectul produs diferă în funcție de **tipul de proteina G** heterotrimerică implicată și în funcție de **setul de efectori** ai celulei stimulate.
4. *Dezactivarea proteinei G heterotrimerice*: prin hidroliza GTP -> revinere la conformația inițială, inactivă, cu GDP legat

Tipuri de proteine G:

1. proteine G stimulatorie (Gs, cu subunitate α_s): activează adenilat-ciclaza și canale de Ca^{2+}
2. proteine G inhibitorie (Gi cu subunitate α_i): inhibă adenilat-ciclaza și activează canale de K^+
3. proteine Gq (Gq cu subunitate α_q): activează fosfolipaza C
4. proteine Gt (transducina, cu subunitate α_t): activează GMPc-fosfodiesteraza în celulele fotosensibile cu bastonașe

Efectori:

- **canal ionic** cu ligand lent care produce la activare schimbări ale potențialului membranal
- activarea/inhibiția unei **proteine amplificatoare (Fosfolipaza C și adenilat ciclaza)**, prin intermediul subunității alfa-GTP ->

catalizează sinteza unui **mesager secund** -> activarea unei protein kinaze -> fosforilarea unei proteine -> raspuns celular.

Tipuri de mesager secund :

- Ca^{2+} : influxul de Ca^{2+} în celulă (ca urmare a deschiderii canalului ionic de Ca^{2+} sau la intrarea Ca^{2+} prin alte mecanisme) → leagarea de calmodulina → activarea protein kinazelor → fosforilarea unei proteine → răspuns celular (contractie, transport sau influențarea metabolismului celular)

Activarea **fosfolipazei C** determină producția următorilor mesageri secunzi:

- **inozitol trifosfat (IP3)** ajunge in citosol → declanșează eliberarea Ca^{2+} din reticulul endoplasmatic și leagarea acestuia de calmodulină (vezi Ca^{2+} ca mesager secund)
- **diacilglicerol (DAG)** ramane in membrana → activarea protein kinazei C → fosforilarea unei proteine → răspuns celular

Activarea **adenilat ciclazei** determină producția următorilor mesageri secunzi:

- **adenozin monofosfat ciclic (AMPC)** → activarea protein kinazei A → fosforilarea unei proteine → răspuns celular
- **guanozin monofosfat ciclic (GMPc)** → activarea protein kinazei G → fosforilarea unei proteine → răspuns celular

12.2.1 Receptori cu funcție enzimatică sau cuplați cu enzime

Receptorii cu activitate tirozin-kinazică

Sunt cei mai numerosi și de o mare diversitate structurală. Sunt proteine transmembranare unipase, la interacțiunea cu ligandul vor dimeriza (în stare liberă sunt monomeri. Endodomeniului prezintă o zonă cu activitate tirozin-kinazică (numit și domeniu tirozin-kinazic) cu multiple tirozine care se vor trans-autofosforila după dimerizare. Tirozinele fosforilate se leagă apoi de proteine de semnalizare care în final produc un efect celular.

Receptori pentru:

- factori de creștere
- citokine
- insulina

13. APĂRAREA SPECIFICĂ ȘI NESPECIFICĂ

Apărarea organismului împotriva invadatorilor externi/ ANTIGENELOR (Ag) (micro-organisme: viruși, bacterii și alți agenți patogeni sau macromolecule prezente în aer, apă, alimente) implică existența a două sisteme: 1) **sistemul de apărare nespecific** (care nu poate diferenția agenții patogeni între ei) și 2) **sistemul de apărare specific** (care reacționează în mod specific la fiecare tip de invadator: *imunitatea umorală și celulară*).

13.1 Apărarea nespecifică

Cuprinde prima și a doua linie de apărare a corpului:

➤ **Prima linie**

Pielea, mucoasele și secrețiile (bariera fizică)

➤ **A doua linie**

- Fagocitoza (neutrofile, macrofage)
- Limfocitele NK ("natural killer")
- Reacția inflamatorie
- Proteine antimicrobiene (interferoni, complement)

Apărarea nespecifică cuprinde totalitatea mecanismelor de apărare ale organismului împotriva agenților străini care nu necesită recunoașterea specifică a unui Ag și astfel, nu sunt implicate celulele imunitare (care prezintă receptori specifici pentru Ag).

13.1.1. Prima linie de apărare

Caracteristici:

- elaborează un răspuns imediat la agresiune
- nu produce memorie imunologică
- nu prezintă specificitate (nu distinge „self-ul” de „non-self”)
- eficacitatea este medie
- dacă este intactă, constituie o barieră fizică pentru bacterii și viruși
- mucoasele (țesut epitelial secretant de mucus) captează și rețin căile digestive, respiratorii și urogenitale, protejând organismul contra micro-organismelor care penetrează aceste căi
- în afara rolului de barieră fizică, pielea și mucoasele pot lupta împotriva Ag cu ajutorul armelor chimice:

- Sudoarea și sebumul: mențin un pH acid la nivelul pielii (pH 5) care împiedică dezvoltarea și propagarea micro-organismelor.
- Mucusul (secretat de celulele mucoaselor) este un lichid vâcos, care reține fizic micro-organismele => facilitează fagocitoza lor de către macrofage.
- Secrețiile (lacrimile, saliva și secrețiile vaginale) conțin lizozim (o enzimă care poate distruge peretele anumitor bacterii)
 - Aciditatea crescută a stomacului împiedică dezvoltarea bacteriilor
 - Flora normală (saprofită) împiedică dezvoltarea agenților patogeni la acest nivel prin competiția pentru substrat.

13.1.2 A doua linie de apărare (imunitatea nativă, înnăscută)

Caracteristici:

- are specificitate redusă, recunoaște „self-ul” de „non-self” dar Ag între ei
- prezintă un răspuns imediat (de minute, ore)
- răspunsul este identic la fiecare expunere
- eficacitatea este mare
- nu prezintă memorie imunologică

Fagocitoza (neutrofile, macrofage)

Fagocitoza este o reacție de apărare nespecifică în cursul căreia celule specializate (*neutrofilele* microfage și *monocitele*/macrofage) ingeră particulele străine și le distrug printr-un proces de digestie intracelulară.

Fagocite sunt leucocite care au capacitatea de fagocitoză. Microfagele intervin precoce în reacția inflamatorie acută iar macrofagele intervin tardiv în inflamația acută și predomină în cea cronică. Prin eliberarea de mediatori celulari preformați (existenți în granulațiile citoplasmatic) și neo-formați (sintetizați „de novo”), fagocitele participă și la reacția inflamatorie.

Etapele fagocitozei:

1. Migrarea fagocitelor lângă Ag și pregătirea lizozomilor (organite celulare care conțin enzime proteolitice)
2. Formarea unor expansiuni citoplasmatic (pseudopode) și înconjurarea Ag
3. Invaginația membranei cu formarea unei vezicule membranare intracelulare numită fagozom (vacuolă ce conține Ag)
4. Fagozomul fuzionează cu lizozomii, formându-se fagolizozomul

5. Activarea mecanismelor bacteriolitice (i) enzimele lizozomale și (ii) oxidanți precum peroxidul de hidrogen și radicalii liberi oxigenați (superoxid, hidroxil) care determină distrugerea conținutului
6. Eliminarea produșilor de degradare

Limfocitele NK ("natural killer")

Sunt un subset de limfocite care distrug:

- celulele proprii modificate care nu prezintă moleculele CMH clasa I (antigenele complexului major de histocompatibilitate)
- celule tumorale
- celule infectate cu agenți patogeni intracel.
- celulele care au fixat anticorpi (**Ac**)

Caracteristici:

- sunt responsabile de citotoxicitatea dependentă de Ac
- fixarea NK pe celulele țintă acoperite cu IgG determină eliberare din granulații a:
 - perforinelor → formează pori transmembranari la nivelul membranei celulei țintă → pătrund: Na⁺ și apă → citoliza osmotică
 - granzimelor → apoptoză

Reacția inflamatorie

INFLAMAȚIA ACUTĂ

Definiție: reacție de apărare a organismului, a țesuturilor vii/vascularizate adiacente unei zone de leziune sau necroză tisulară, împotriva unor stimuli nocivi.

Etiologie:

- Factori nespecifici: biologic (bacterii, fungi, virusuri), chimici (veninuri de insecte, substante caustice), fizici (radiații ionizante), mecanici (incizii, traumatisme, corpi străini)
- Factori specifici (imunologici): boli autoimune, reacții de hipersensibilitate

Rol: apărarea organismului (eliminarea agentului cauzal și prevenirea extinderii leziunilor).

Durată: sub 2 săptămâni.

Etape:

1. Eliberarea/ activarea mediatorilor inflamației:

Mediatorii pot avea origine:

- **celulară** (eliberați de celulele care participă la reacția inflamatorie):
 - **preformați**: stocați în granulele celulelor participante la reacția inflamatorie (*histamina, enzimele lizozomale, factorii chemotactici pentru neutrofile și eozinofile*)
 - **neoformați**: sintetizați de novo ca urmare a stimulării celulelor participante la inflamație (*derivații acidului arahidonic, factorul de activare plachetară, interferonul, interleukinele, chemokinele*)
- **plasmatică** (provin din activarea unor constituenți ai plasmei ca urmare a acțiunii factorilor etiologici): *sistemul complementului, sistemul kininelor, sistemul coagulării și fibrinolizei*

2. Reacția vasculară cu formarea exudatului inflamator

3. Reacția celulară cu formarea infiltratului celular inflamator

4. Instalarea proceselor reparatorii

INFLAMAȚIA CRONICĂ

Definiție: proces patologic caracterizat prin existența, în diferite grade, a inflamației cu distrucție tisulară și a proceselor reparatorii.

Caracteristici:

- modificările vasculare sunt reduse/ absente
- infiltratul celular inflamator: bogat în plasmocite, macrofage limfocite
- distrucția tisulară apare ca urmare a persistenței agentului lezional și a afluxului de celule inflamatorii
- procesele reparatorii sunt caracterizate prin proliferarea țesutului conjunctiv (cu fibroză întinsă) și prin angiogeneza locală

Etiologie:

- infecție cu microorganisme intracelulare (tuberculoză)
- reacția de hipersensibilitate de tip întârziat (IV)
- bolile autoimune
- expunere cronică la un agent lezional exogen
- prezența a unui agent fizic iritativ

Durată: săptămâni-luni

Proteine antimicrobiene (interferoni, complement)

PROTEINA C REACTIVĂ (PCR)

Este sintetizată exclusiv în ficat, la câteva ore după o infecție. Aceasta se leagă în mod specific de bacterii, stimulând fagocitoza acestora. Este un marker specific al inflamației și crește proporțional cu intensitatea acesteia. Un nivel crescut al PCR întâlnim în caz de: traumatisme severe, infecții bacteriene, inflamații, intervenții chirurgicale, în cursul unor proliferari tumorale.

INTERFERONUL (IFN)

Este o citokină cu rol major în apărarea antivirală a organismului. Este o proteină de dimensiuni mici care difuzează spre celulele învecinate (neinfectate încă cu virus) unde determină creșterea apărării antivirale. Astfel, interferonul împiedică multiplicarea virusului și propagarea acestuia.

Clasificare:

- IFN- α și IFN- β : sunt eliberați de macrofage sau de celulele infectate viral. Acestea determină creșterea producției de proteine antivirale de către celulele din vecinătate.
- IFN- γ : produs de limfocite. Crește activitatea bactericidă și virulicidă a macrofagelor.

SISTEMUL COMPLEMENTULUI

Alcătuit din 20 proteine plasmatice care circulă în sânge sub o formă inactivă. Activarea are loc pe calea clasică în cadrul apărării specifice sau pe calea alternă în cadrul apărării nespecifice. Activarea determină formarea unor fragmente active care determină:

1. liza particulelor străine (se formează un complex de atac membranar C5b-C9 care determină apoi citoliza osmotică)
2. facilitarea fagocitozei (C3b care produce opsonizarea particulelor de fagocitat)
3. chemotactism (atragera fagocitelor - C5a, C3a)
4. stimularea reacției inflamatorii (C3a și C5a)

14.2 Apărarea specifică (Imunitatea adaptivă/dobândită)

Cuprinde a treia linie de apărare a corpului: *sistemul imunitar (răspunsul imun: umoral și celular)*.

Apărarea specifică implică producerea de anticorpi (**Ac**) și generarea unor limfocite specializate împotriva unor antigene (**Ag**) specifice. Ag sunt substanțe care pot mobiliza sistemul imun specific și pot provoca un răspuns; sunt recunoscuți de către limfocitele T și B ca fiind “non-self” și posedă *imunogenicitate* (capacitatea de a stimula producția de limfocite și Ac specifici)

Imunitatea reprezintă abilitatea unui organism de a recunoaște și de a se proteja împotriva unor Ag. Imunitatea poate fi: **natural dobândită** (imunitatea cu care un organism se naște, determinată genetic) sau **artificial dobândită** (imunitatea pe care un organism o dezvoltă în timpul vieții și nu este determinată genetic).

Imunitatea natural dobândită poate fi:

- activă: prin infecție efectivă cu bacterii sau virusuri
- pasivă: prin transmiterea Ac de la mamă la făt (placentă sau lapte matern)

Imunitatea artificial dobândită poate fi:

- activă: prin vaccinare
- pasivă: prin injectare de ser care conține Ac (rabie, mușcăături de șarpe, botulismului)

Apărarea specifică – caracteristici:

- poate: recunoaște „self-ul” de „non-self”
- este orientată împotriva unui anumit Ag specific
- răspunsul este declanșat:
 - o cu o latență (zile, săptămâni) la primul contact cu antigenul în răspunsul imun primar (primul contact cu Ag)
 - o imediat, rapid și mai eficient în cazul expunerilor ulterioare la același antigen în răspunsul imun secundar (la următoarele contacte cu Ag)
- prezintă o eficacitate mare
- prezintă memorie imunologică

Componente:

1. Antigenele (imunogene, Ag)
2. Celulele efectoare
3. Mediatorii solubili – imunoglobulinele sau anticorpilor (Ig sau Ac)

13.2.1 Antigenele

Antigenele sunt structuri recunoscute ca străine/“non-self” care generează în organism un răspuns imun umoral și/sau celular.

Pot fi: medicamente, alimente, fungi, bacterii, paraziți, virusuri, venin de insecte, vaccinuri, țesuturi sau organe transplantate, sânge conservat.

Determinantul antigenic (epitopul) reprezintă porțiunea din structura Ag care are rol în recunoaștere și de fixare pe:

- Ac (fragmentul Fab al acestuia)
- limfocitele B (pe receptorul pentru Ag al acestora - BCR)
- limfocitele T (pe receptorul pentru Ag al acestora - TCR)

Antigenele HLA /Moleculile complexului major de compatibilitate (CMH)

Sunt proteine structurale, caracteristice fiecărui individ, aflate pe suprafața celulelor organismului. Acestea au un rol esențial în transplantarea unor țesuturi sau organe deoarece pot fi recunoscute drept antigene de către organismul gazdă.

Există 2 clase (I și II). HLA clasa I se leagă de limfocitele T citotoxice => pot iniția un răspuns imun celular; HLA clasa II se leagă de limfocitele T helper => pot iniția un răspuns imun umoral.

Rol în dubla recunoaștere de către limfocite a Ag endogene și exogene.

13.2.2 Celulele efectorie

Celulele prezentatoare de antigen

Macrofagele: forma tisulară a sistemului monocito-macrofagic.

Celulele dendritice: o populație de monocite (diferențiată la nivelul organelor limfoide periferice) care prezintă Ag exprimat pe ambele tipuri de CMH => pot iniția un răspuns imun umoral dar și cel celular.

Celulele imunocompetente (limfocitele)

Limfocitele B și T se formează în măduva osoasă hematogenă. Limfocitele B se maturează (devin imunocompetente) în măduva osoasă, iar limfocitele T se maturează în timus (locul unde apare selecția pozitivă și negativă; limfocitele T care răspund la antigenii self vor fi distruse).

Limfocitele T (LT) sunt efectorii imunității celulare (mediate de subpopulațiile de limfocite T care modulează secreția de anticorpi). Imunitatea celulară este mediată de celule vii care atacă celulele

compromise – de obicei cele care au devenit celule canceroase sau au fost infectate. Există 2 clase majore de LT:

- **Limfocitele T helper (LTh, CD4+):** recunosc Ag exprimate de CPA după care proliferază + diferențiază în LTh cu memorie imunologică și LTh1 și LTh2. LTh secretă IL-2 (activează LTc), secreta IFN- γ (activează macrofagele), stimulează diferențierea LB în plasmocite (care secretă Ac), secreta IL-5 (pentru recrutarea și activarea eozinofilelor)

- **Limfocitele T citotoxice (LTc, CD8+):** recunosc Ag exprimate de celule nucleate purtătoare de Ag CPA după care proliferază + diferențiază în LTc cu memorie imunologică și direct eliberează perforine și granzime (similar acțiunii limfocitelor NK) producând astfel citotoxicitate.

Limfocitele B (LB) sunt efectorii imunității umorale (mediate de anticorpi). Imunitatea umorală este realizată de anticorpi prezenți în “umorile” sau fluidele organismului (sânge, limfă, lacrimi, salivă, etc). Acești anticorpi sunt produși de PLASMOCITE. LB exprimă receptori pentru Ag (BCR) care leagă Ag circulanți (extracelulari); un singur tip de BCR asigură legarea un singur tip de antigen. După contactul cu Ag specific LB naive proliferază + diferențiază (se activează cu participarea LTh2); astfel se inițiază selecția clonală în urma căreia o să rezulte mii de celule fiice: de tipul plasmocitelor care secretă Ac sau de tipul LB cu memorie imunologică.

14.2.3 Anticorprii

Structură:

Anticorprii sunt formați din 4 lanțuri polipeptidice (2 lanțuri grele și 2 lanțuri ușoare) care formează un monomer al Ac. Fiecare din cele 4 lanțuri prezintă o regiune variabilă (situsul de legare al Ag) și o regiune constantă (determina clasa de Ac).

Se descriu 3 zone (fragmente) ale Ac:

- două fragmente identice: Fab (antigen binding) care recunosc și leagă Ag
- un fragment: Fc (cristalizabil): asigură activarea complementului seric pe cale clasică, activează fagocitoză și este important în transportul IgG de la mamă la făt.

Rol:

Legarea Ac de Ag duce la formarea complexului antigen- anticorp care determină:

- Precipitare (pentru Ag solubili)
- Liză (prin acțiunea complementului: IgG + C3b are rol de opsonină care face bacteria susceptibilă pentru fagocitoză)
- Aglutinare (pentru Ag fizați pe celule)
- Neutralizare (complexele Ag-Ac împiedică fixarea toxinelor pe receptorii celulari și exercitarea efectelor lor patologice)

Clasificare:

➤ **IgG**

- Monomer simplu
- Capabil să activeze sistemul complementului
- Singurul care poate traversa bariera placentară
- Antitoxine (neutralizare a toxinelor)
- Opsonine (fagocitoză)

➤ **IgA**

- Monomer sau dimer
- Apărare la nivelul mucoaselor

➤ **IgM**

- Pentamer
- Prima clasă de anticorpi eliberați de plasmocite
- Capabile să activeze sistemul complementului

➤ **IgD**

- Monomer simplu
- Legată doar de suprafața celulei B unde acționează ca receptor pentru Ag, fapt care inițiază selecția clonală (rol de BCR)

➤ **IgE**

- Monomer simplu
- Complexele IgE-Ac se leagă de mastocite și bazofile și determină eliberarea de histamină; are rol așadar în reacțiile alergice și în apărarea antiparazitară

BIBLIOGRAFIE

1. Ștefanet Mihail. Anatomia omului. Min. Sănătății al Rep. Moldova, Univ. de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: CEP „Medicina”, 2008. (Î.S. F.E.-P., „Tipogr. Centrală”). – ISBN 978-9975-915-18-2.
2. Ellis Harold. Clinical Anatomy, 11ed. Published by Blackwell Publishing Ltd 2006. ISBN-13: 978-1-4051-3804-8.
3. Guyton A, Hall J. Tratat de Fiziologie a omului, Ed. 11. Editura Medicala Calisto. 2006
4. Papilian V. Anatomia omului – Volumul 1 Aparatul locomotor, Ed. 11. Editura Bic ALL. 2003
5. Papilian V. Anatomia omului. – Volumul 2 Splanhologia, Ed. 11. Editura Bic ALL. 2001
6. Chung K, Chung H. Gross Anatomy, Ed 6. Lippincott Williams & Wilkins. 2007
7. Alexandru Cristescu Fiziopatologia Sistemelor. Editura Fleming, 301 de pagini, 2003, ISBN 973-98153-6-7
8. Alexandru Cristescu, Fiziopatologia sistemelor digestiv, renal, aparare nespecifica, metbolisme, Editura Fleming, 302 pagini, 2003, ISBN 973-98153-7-5
9. Aurelia Nicoleta Cristea. Tratat de farmacologie. Editura Medicală, 1332 pagini, 2013. ISBN: 9789733905905
10. Kasper DL, Braunwald E. Harrison's Manual of Medicine, 16th Ed., McGraw-Hill Professional, 2005.
11. Mioc A., Săvoiu G. Anatomie, Fiziologie, Fiziopatologie. Note de curs pentru asistenții de farmacie. Ed. Victor Babes Timisoara. 2021. ISBN: 978-606-786-257-7.
12. Anatomia, fiziologia si fiziopatologia sistemelor: cardiovascular, endocrin, osos, muscular, digestiv, renal. Savoiu G., Borza C., Serban C., Petrus A., Editura Eurobit, Timisoara, 2014.