

4. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, et al: Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med* 187:917–928, 1998.
5. Kan WH, Hsu JT, Schwacha MG et al. Selective inhibition of iNOS attenuates trauma-hemorrhage/resuscitation-induced hepatic injury. *J Appl Physiol*. 2008 Oct;105(4):1076-82.
6. Kleinert H, Pautz A, Linker K, Schwarz PM: Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Eur J Pharmacol* 500: 255-66, 2004.
7. Kobbe P, Schmidt J, Stoffels B, Chanthaphavong RS, Bauer AJ, Pape HC. IL-10 administration attenuates pulmonary neutrophil infiltration and alters pulmonary iNOS activation following hemorrhagic shock. *Inflamm Res*. 2009 Mar;58(3):170-4.
8. Kobbe P, Stoffels B, Schmidt J, Tsukamoto T, Gutkin DW, Bauer AJ, Pape HC. IL-10 deficiency augments acute lung but not liver injury in hemorrhagic shock. *Cytokine*. 2009 Jan;45(1):26-31.
9. Meng ZH, Dyer K, Billiar TR, et al: Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock. *Am J Physiol Cell Physiol* 280:C343–C351, 2001.
10. Sato H, Kasai K, Tanaka T, Kita T, Tanaka N. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta on lung dysfunction following hemorrhagic shock in rats. *Med Sci Monit*. 2008 May;14(5):BR79-87.
11. Subeq YM, Peng TC, Hsu BG, Lin NT, Chao YF, Hu TM, Lee RP. Effects of different fluid resuscitation speeds on blood glucose and interleukin-1 beta in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2009 Mar;66(3):683-92.

PREDISPOZIȚIA EREDITARĂ ÎN PATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESEȚIALE (HTAE)

Ana Cumpănă

(Conducător științific: dr în medicină, prof. univ. Andrei Iarovoi)

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică

Summary

Hereditary predisposition in the pathogenesis of essential hypertension

Blood circulation is due to a difference of pressure between the arterial system with high pressure and the venous system with low pressure. The difference of pressure is created by heart's pump activity. The last one, when increased, exerts an influence on the peripheral resistance, which is another component implicated in the development of hypertension.

The circulation resistance can be explained by the multitude of muscular fibres in the walls of the arterioles; these ones can be in a state of contraction or dilatation, the "basic tonus" of the arterioles being controlled by the vegetative nervous system, by different metabolic substances and hormones.

Of course, the revealing of a high blood pressure doesn't necessarily indicate a permanent hypertension. In the majority of cases (more than 90 per cent), the cause of hypertension can not be defined – this is the so-called "essential hypertension" (hypertensive disease). Essential hypertension is determined by the action of hereditary and vascular factors, repeated emotional states, some hormonal disturbances (related to the adrenal glands, for example) and environment factors. Studying the action of these factors allows us to explain why hypertension occurs in some families.

Untreated hypertension is known to be a factor of risk, which favours the localization and the worsening of atherosclerosis, altogether with associated heart complications (ischaemic heart disease), cerebral accidents, stenoses of the carotid arteries or of the lower limbs' arteries (arteritis).

Rezumat

Circulația sîngelui este datorată unei diferențe de presiune între sistemul arterial cu presiune mare și sistemul venos cu presiune mică. Diferența de presiune este creată de activitatea de pompă a inimii. Aceasta, odată fiind marită, exercită o influență asupra rezistenței periferice care este o altă componentă implicată în dezvoltarea HTA.

Rezistența circulatorie se explică prin multitudinea de fibre musculare ale pereților arteriolelor, ce se pot afla în stare de contracție sau dilatație, “tonusul de baza” al arteriolelor, controlat de sistemul neurovegetativ, de diverse substanțe metabolice, hormoni.

Desigur, descoperirea unei tensiuni crescute nu indică prezenta unei hipertensiuni arteriale permanente. În marea majoritate a cazurilor (peste 90%), hipertensiunii arteriale nu i se poate preciza cauza; este așa numită “hipertensiune arterială esențială” (boala hipertensivă). Apariția HTA esențiale este determinată de acțiunea factorilor ereditari, factorilor vascolari, stările emotive repetate, unele tulburări endocrine (suprarenale) și factorii de mediu. Studiarea acțiunii acestor factori ne permite de a explica apariția HTA în cadrul unor familii.

HTA esențială netratată este cunoscută ca un factor de risc care favorizează localizarea și agravarea aterosclerozei, antrenînd complicații cardiace (cardiopatia ischemică) accidente cerebrale, stenoze ale arterelor carotide sau a celor din membrele inferioare (arterite).

Generalități

Hipertensiunea reprezintă **o patologie a sistemului cardiovascular caracterizată prin majorarea valorilor tensiunii arteriale, mai sus de normă.**

Limitele normale ale tensiunii arteriale

Virsta	Tensiunea arterial sistolică	Tensiunea arterial diastolică
3-5 ani	116	76
6-9 ani	122	78
10-12 ani	126	82
13-15 ani	136	86
adulți	140	90

Cauze

Modificările fundamentale locale care stau la baza hipertensiunii arteriale sunt vasoconstricția arterială și creșterea conținutului peretelui arteriolar în apă și sare. Mai târziu apar leziuni organice și ateroscleroza, care grăbesc evoluția complicațiilor.

Clasificarea.

În funcție de etiologie HTA poate fi:

- *Esențială sau idiopatică* -nu se poate evidenția o cauză organică
- *Secundară sau simptomatică*-e dovedită cauza.

Se deosebesc hipertensiuni secundare renale, *endocrine, neurogene și cardiovasculare.*

Hipertensiunea arterial Esențială.

Hipertensiunea arterială esențială: prin care se înțelege orice sindrom clinic hipertensiv, în care valorile presiunii arteriale sunt crescute, în absența unei cauze organice. Principala dificultate în evidențierea mecanismelor responsabile de hipertensiune la pacienți este atribuită varietății de sisteme implicate în reglarea tensiunii arteriale și complexității relațiilor dintre aceste așa ca: sistemul adrenergic periferic și/ sau central, renal, hormonal și vascular.

Hipertensiunea arterială esențială (HTAE) este o boală foarte răspîndită, afectînd 10% din populație, mai ales persoanele în vîrstă, cu o incidență echilibrată între cele două sexe pînă în

jurul vârstei de 60 de ani. La persoanele trecute de 60 de ani, frecvența devine mai mare în rândul femeilor.

Etiopatogenia

Majoritatea autorilor acceptă astăzi concepția nervistă, potrivit căreia predispoziția ereditară determină modificări neurogene în controlul tensiunii arteriale. Aceasta dtermină o anumită modalitate de răspuns la situații de stres, durere, frică, supărare. Diferiți factori, excitanți din sfera psiho-emoțională, acționând pe fonul predispoziției ereditare, duc la apariția unor focare de excitație permanentă la nivelul scoarței cerebrale, determinând secundar o vasoconstricție arterială. În lanțul patogenetic al hipertensiunii mai intervin, tot prin intermediul scoarței, sistemul endocrin și rinichii.

Rolul factorilor ereditari în apariția HTAE

Factorii genetici au fost mult timp considerați a fi importanți în geneza hipertensiunii. În urma studiilor pe animale și pe populații umane au fost obținute date care susțin acest punct de vedere. O abordare a fost aceea de a aprecia corelația presiunii sanguine în cadrul familiilor (agregarea familială), chiar în condiții în care diferiți membri ai aceleiași familii trăiesc în medii diferite, cu factori de risc variați. Ereditatea HTA a fost mulți ani un subiect de confruntare între două ipoteze:

- Pickering (1959) considera că tensiunea arterială, la fel ca și alte caractere umane (talie, inteligența, ș.a) – este un caracter cantitativ, cu o distribuție continuă în populație și cu un determinism poligenic; iar HTA ar reprezenta variația extremă a acestei distribuții.
- Platt (1947) susținea că TA are un determinism monogenic.

Pe parcurs s-a dovedit că HTA esențială are o etiologie multifactorială, fiind produsă de mai multe gene ale căror efect este modulată de interacțiunea între mai multe gene, cât și între genă și mediu. În final, au fost constatate și defecte monogenice (de exemplu: sindromul Liddle) și gene susceptibile (de ex. gena angiotensinogenului sau gena enzimei de conversie) care prezintă una din consecințele apariției presiunii arteriale crescute.

Problema esențială a eredității HTA rămâne identificarea multiplelor gene de susceptibilitate și efectul diferitor variante alelice în modularea TA. În principiu, anume alele ale multor gene sunt implicate în dezvoltarea HTA și mai frecvent sunt prezente la hipertensivi decât la normotensivi și trebuie să se transmită în familie împreună cu HTA.

În studierea HTA s-a făcut selecția genelor pe baza mecanismelor și moleculelor implicate în reglarea TA. Rolul fundamental îl au rinichii, suprarenalele, sistemul nervos ce participă la mecanismul presiune-natriureză controlate de sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Au fost identificate și localizate genele ce codifică diferite componente ale sistemului:

Gena ADD1 (alfa-adducina, senzor al modificării presiunii hidrostatice)

Gena AGT (pentru angiotensinogen), ce se asociază semnificativ cu HTA.

Gena pentru renină

Gena ACE (pentru enzima de conversie a angiotensinei, situată pe cromozomul 17q23)

Gena AT1R (pentru receptorul angiotensinei)

Gena CYP11B2 (pentru aldosteron sintetaza)

Gena SCN1B

(pentru subunitatea beta a canalului de sodiu non voltaj dependent tip 1)

Pentru fiecare dintre aceste gene s-au identificat mai multe variante alelice și s-a studiat efectul lor asupra concentrației plasmatică a produsului, asupra resorbției tubulare de sodiu sau asupra TA.

Rezultatele obținute au precizat că factorul genetic va determina sporirea rezistenței vasculare periferice.

Alte mecanisme responsabile de patogenia HTAE

- Hipertrofia miocitelor vasculare, cu îngustarea lumenului acestuia
- Disfuncția ereditară a pompelor ionice și acumularea ionilor de Ca^{+} , ce va împiedica relaxarea miocitelor vasculare

- Dereglari ereditare în transportul transmembranar al ionilor de Na^+ , cu acumularea acestuia în mediul intern, creșterea volemiei și spasmul vaselor
- Sinteza mărită de endotelină

Cele mai multe studii care au evaluat rolul sării în geneza hipertensiunii au apreciat că ionul de sodiu este cel important. Totuși, unii cercetători au sugerat ideea, că ionul de clor poate fi la fel de important. Această sugestie este bazată pe observația, că administrarea sărurilor de sodiu fără clor la animalele hipertensive sensibile la sare nu crește presiunea arterială. De asemenea, calciul a fost suspectat ca fiind implicat în patogeneză a unor forme de hipertensiune esențială.

În studiile epidemiologice un aport crescut de calciu a fost asociat cu o creștere a presiunii sanguine; o creștere a nivelurilor de calciu în citoplasma miocitelor a fost constatată la unii hipertensivi; în final, blocanții influxului de calciu sunt agenți antihipertensivi eficienți. Câteva studii au constatat o legătură potențială între formele de hipertensiune sensibile la sare și calciu.

S-a postulat că, secundar unui exces de sare și a incapacității rinichiului de a o elimina, poate apărea o creștere a factorilor natriuretici plasmatici.

Unul dintre aceștia, așa-numitul factor natriuretic digital-like, inhibă $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-aza sensibilă la ouabaină și astfel determină acumularea intracelulară a calciului și hiperreactivitatea mușchiului neted vascular.

Cercetătorilor de la Maryland School of Medicine au demonstrat că persoanele care posedă una dintre variantele des întâlnite ale genei STK39 sunt mai expuse să sufere de hipertensiune arterială, comparative cu cei ce nu posedă această genă.

Potrivit rezultatelor cercetărilor, gena STK39 produce o proteină implicată în reglarea modului în care rinichiul menține concentrația de sare în organism, un factor cheie în determinarea presiunii arteriale.

Chiar în cazul mutației genei STK39, instalarea hipertensiunii arteriale este susținută și de alte gene, cât și de factori de risc precum obezitatea, sedentarismul, fumatul și aportul excesiv de sare.

O explicație postulată pentru hipertensiunea sensibilă la sare este defectul generalizat al membranei celulare. Au fost constatate anomalii ale transportului transmembranar al sodiului. Întrucât s-au constatat atât creșteri, cât și scăderi ale funcției diferitelor sisteme de transport, probabil că unele anomalii sunt procese primare, altele secundare. S-a admis că această anomalie în transportul sodiului reflectă o alterare nedefinită a membranei celulare și că acest defect apare în multe, probabil în toate, celulele corpului, în special în miocitele vasculare.

La fel s-a constatat un defect ereditar al pompelor ionice ce asigură recaptarea Ca^{2+} în reticulul endoplasmatic. Ca urmare a acestui defect apare o acumulare anormală a calciului în mușchiul neted vascular, determinând un răspuns vascular crescut față de agenții vasoconstrictori.

Pe baza studiilor care au utilizat hematii s-a propus că acest defect este prezent la 35-50% din populația cu hipertensiune arterială esențială. Alte studii sugerează, că anomalia transportului sodiului în hematii nu este o anomalie fixă, ci poate fi modificată prin factori de mediu.

Fiecare dintre aceste ipoteze prezintă drept rezultat final comun o creștere a calciului intracelular, ce determină reactivitate vasculară crescută. Totuși, așa cum s-a descris anterior, câteva mecanisme ar putea produce creșterea acumulării de calciu.

Mai mult ca atât, acumularea excesivă de sodiu în interiorul celulei musculare netede a peretelui vascular va determina edemul celular prin reținerea apei, scăderea calibrului vascular și astfel o creștere a rezistenței vasculare periferice. Și odată cu acumularea de calciu în celula musculară netedă vasculară se va determina o creștere a contractilității mușchiului neted din structura peretelui vascular – vasoconstricție.

Așadar, ambele consecințe ale alterării mecanismelor de transport prin membrane a ionilor acționează sinergic în determinarea hipertensiunii arteriale.

Defecte monogenice

Un defect monogenic important în apariția HTAE este sindromul Liddle. Aceasta prezintă o patologie cu transmitere autosomal-dominant care reprezintă o dereglare asociată cu alcaloză metabolică hipopotasemică, pierderi renale de K^+ și secreție supresată de renină și aldosteron.

Hipertensiunea în cazul acestui sindrom de regulă apare în copilărie. Sindromul Liddle implică funcția anormală a rinichilor cu o resorbție excesivă de natriu și pierderile de potasiu din tubii renali. Această afecțiune este determinată de mutații în cadrul subunității III ale canalelor de Na⁺ apicale ale celulelor principale, determinând creșterea conductivității acestora. Clasic, acest fenomen se observă în acidoză tubulară renală proximală (tip 2). Cetacidoza diabetică și abuzul de toluen (înhalarea vaporilor de adezivi) pot crește aportul de 3 -hidroxibutirat și respectiv hipurat astfel cresc pierderile renale de K⁺. Copiii cu sindromul Liddle deseori rămân asimptomatici, și hipertensiunea se depistează doar în cazul unei examinări de rutină. Din cauza că acest sindrom se întâlnește rar, diagnoza va fi stabilită doar în cazul când hipertensiunea nu va răspunde la agenții antihipertensivi.

În cadrul cercetărilor efectuate de către geneticienii americani s-a demonstrat, că există mai mult de 50 de gene responsabile de apariția hipertensiunii arteriale. Una din acestea este gena angiotensinogenului. În cazul măririi cantității de angiotensinogen are loc creșterea presiunii arteriale, și respectiv apariția hipertensiunii.

În patogenia hipertensiunii arteriale esențiale un rol important îl joacă și hiperreactivitatea vasculară, cu alte cuvinte vasoconstricția apare ca răspuns anormal la diferiți stimulanti. S-a constatat că cea mai puternică vasoconstricție este realizată de către o substanță secretată însuși de endoteliul vascular, numită endotelină.

Endotelina mai posedă și un efect secundar de creștere a masei musculare netede din peretele vascular, care aduce la creșterea rezistenței vasculare și astfel contribuie la instalarea hipertensiunii arteriale.

Pe lângă endotelină, endoteliul vascular mai secretă și o serie de factori cu rol vasodilatator și inhibitor al creșterii celulare și contribuie la menținerea structurii vasculare – prostaciclina, adenozina, monoxidul de azot, ș.a. Proprietatea endoteliocitelor de a sintetiza factorii inhibitori ai creșterii celulare poate fi dereglată chiar și la leziuni minime endoteliale.

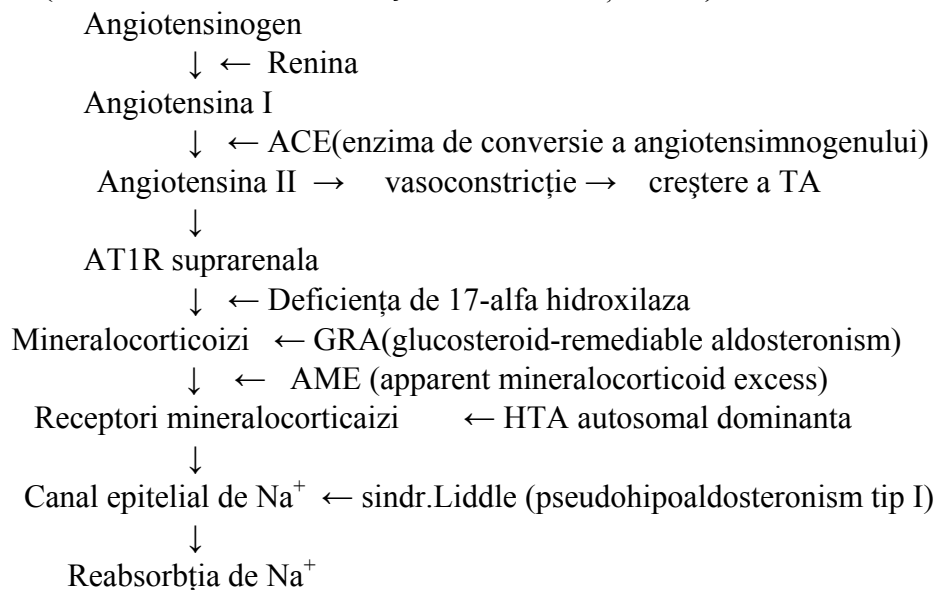
Hipertrofia musculaturii netede de la nivelul vasului mai este determinată și de angiotensina II. Aceasta unindu-se receptorul tip I de la nivelul vasului, declanșează o cascadă de reacții biochimice, care activează expresia genelor, sinteza de proteine, mitogeneza și hipertrofia miocardului.

Forme monogenice de HTA

Sindromul	Gene implicate	Localizare cromozomiala	Funcția normală a genei/ mecanismul bolii
Deficiența de cortizol-11beta-ketoreductaza	HSD11B2	16q22	Pierderea funcției 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip2 permite activarea de către cortizol a receptorilor mineralocorticoizi renali
Hiperaldosteronismul familial tip I	CYP11B1 CYP11B2	8p21	Fuziunea genelor CYP11B2 și CYP11B1 plaseaza productia aldosteronului sub controlul ACTH
Deficiența 17-alfa-hidroxilazei	CYP17A1	10q24.3	17-alfa-hidroxilaza este necesara pentru sinteza cortizolului. Deficiența sa determină creșterea nivelului de ACTH și a sintezei de dezoxi-corticosteron și corticosteron ce produc hipertensiune

Sindromul Liddle (pseudohiper-aldosteronism tip I)	SCNN1B SCNN1G	16p13-p12	Reabsorbția excesivă a sodiului la nivel renal este consecința activării consecutive a canalului epitelial de sodiu datorată unor mutații cu trunchierea proteinei fie la nivelul subunității beta, fie a subunității gama a acestui canal
Pseudo-aldosteronism tip II	WNK1 WNK4	12p13 17q21-q22	Aceste gene codifică proteinkinaza ce influențează reabsorbția paracelulară a ionilor în nefronii distali.
Sindromul Bardet-Biedl, tipurile 2 și 4	BBS2 BBS4	16q21 15q22.3-q23	Genele codifică proteinele din clasa a doua a chaperoninelor; mecanismul bolii nu este bine cunoscut

Influența sistemului renin-angiotensin-aldosteron și formele monogenice a HTAE (toate avînd în comun creșterea reabsorbției Na⁺)



Rezultatele obținute de mai mulți cercetători permit totuși să concluzionăm:

- Este puțin probabil ca o singură genă majoră să fie implicată în geneza HTA primare
- Intervin mai multe gene polimorfice în dependentă de caracteristicile genetice și ecologice ale unei anumite populații
- Între aceste gene există interacțiuni organizate într-o rețea – ce duc la creșterea TA
- Efectul unor variante alelice ale unor gene implicate în sistemul renină-angiotensină depinde de vîrsta și de unii factori de mediu
- Efectul unor medicamente antihipertensive noi (inhibitori ai ACE, blocanți de receptori AT) poate fi influențat de polimorfismul genelor.

Bibliografie

1. Prof. dr. L. Gherasim, prof. dr. E. Apetrei. „Actualități în cardiologie”.
2. Vogt B. A. „Hypertension in children and adolescent”
3. Braunwald E. HEART DISEASE / Tratat de boli cardiovasculare. Vol. 1 și 2 (Traducere în rom.). Editura M.A.S.T., 2000
4. „Societatea Națională de Cardiologie”. Ghidul de management al hipertensiunii arteriale.
5. www.sfatulmedicului.ro/print_article.php?id=256&catname=Cardiologie
6. ro.wikipedia.org/wiki/Special:Search?search=hipertensiune+arteriala&go=Go
7. L. Gherasim - Medicină Internă, vol II - ”Hipertensiunea arterială”
8. Harrison - Principiile medicinei interne - „Boala vasculară hipertensivă”
9. Mircea Covic, Dragoș Ștefănescu, Ionel Sadovici – „Genetica medicală”

UNELE VERIGI PATOGENETICE ÎN PRODUCEREA COAGULĂRII INTRAVASCULARE DISEMINATE

Ion Pregaru

(Conducător științific –d.h.ș.m., prof. univ., Porfirie Cazacu)

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Some pathogenetical links in generating of disseminated intravascular coagulation

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a complex systemic thrombohemorrhagic disorder involving the generation of intravascular fibrin and the consumption of procoagulants and platelets. The resultant clinical condition is characterized by intravascular coagulation and hemorrhage.

DIC is always secondary to an underlying disorder and is associated with a number of clinical conditions, generally involving activation of systemic inflammation. DIC is most commonly observed in severe sepsis and septic shock. DIC has several consistent components including activation of intravascular coagulation, depletion of clotting factors, and end-organ damage.

Prognosis varies depending on the underlying disorder. The prognosis for those with DIC, regardless of cause, is often grim. The colloquial reference "death is coming," refers to the lack of existing and alternative forms of available treatment options, and to an expected worsening prognosis.

Rezumat

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este un sindrom complex care implică formarea fibrinei intravascular și consumarea factorilor procoagulanți și a plachetelor sangvine. Tabloul clinic este determinat de prezența trombilor în vasele microcirculatorii, și de sindromul hemoragic.

Sindromul CID apare întotdeauna pe fundalul unei patologii de bază. Pronosticul pentru un pacient cu diagnosticul CID depinde de patologia de bază, dar de regula, este nefavorabil, din cauza lipsei alternativelor și opțiunilor de tratament.

Actualitatea temei

Coagularea intravasculară diseminată reprezintă un sindrom complex, o asocieră paradoxală a formării de trombi în vasele microcirculatorii, ce conduce, pe de o parte la multiple microtromboze în organe, iar inactivarea sau consumarea excesivă a factorilor coagularii și plachetelor sangvine provoacă, pe de altă parte activarea ulterioară a proceselor fibrinolitice cu