

Curs 23 FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia sistemului digestiv.

Fiziopatologia afecțiunilor tractului digestiv. Disfagia. Refluxul gastro-esofagian. Hernia hiatală. Ulcerul gastric. Ulcerul duodenal. Malabsorbția.

Alterările deglutiției. Disfagia

Deglutiția reprezintă un proces complex, constituit dintr-o secvență rigid ordonată de reflexe, datorită cărora conținutul bucal străbate faringele și esofagul, ajungând în stomac. Procesul deglutiției are loc de 500-1200 ori pe zi, din care de 50 ori în timpul somnului și numai de 200 ori în timpul meselor. Fiecare deglutiție, având durată de câteva secunde, constă din două etape:

a) **etapa voluntară** sau bucală constă în proiectarea bolului alimentar din cavitatea bucală în faringe; în cazul alimentelor solide etapa voluntară este precedată de masticatie și impregnarea cu salivă a particulelor alimentare, de desprinderea unui fragment din conținutul bucal cu limba și formarea bolului alimentar, care este adus pe suprafața postero-dorsală a limbii în „poziție pregătitoare”.

Procesul deglutiției începe cu închiderea orificiului bucal prin contracția orbicularului buzelor, masticatia se oprește, mandibula este stabilizată prin contracția fasciculelor posterioare ale temporalului, respirația este sistată. Vârful limbii apasă pe bolta palatină, anticipând incisivii superiori, prin contracția milohioidenilor, porțiunea bazală a limbii retractată se ridică, de asemenea, spre palatul dur, prin contracția mușchilor hiogloși și stilogloși, iar maseterii se contractă, contactând arcadele dentare. Astfel, bolul alimentar, situat pe fața dorsală a limbii, este comprimat și împins dinainte înapoi, prin contracția musculaturii intrinseci a limbii, iar istmul bucofaringian se lărgeste prin ridicarea vălului palatin și relaxarea musculaturii stâlpilor vălului, permițând bolului să pătrundă în faringe. Această etapă este declanșată și susținută de către stimulii alimentari - mecano-, chemo- și termoreceptorii situați la nivelul mucoasei cavității bucale;

b) **etapa reflexă** sau faringiană este extrem de scurtă (0,1 secunde). Stimularea receptorilor buco-faringieni de către bolul alimentar declanșează o serie de reflexe

coordonate de centrul bulbar al deglutiției, care închid căile respiratorii și bolul alimentar nu poate lua decât calea esofagului.

Alterările deglutiției sau disfagia pot interesa atât etapa bucală, cât și cea faringiană.

Etapa bucală este afectată în afecțiuni inflamatorii buco-linguale acute sau subacute, însoțite de senzații dureroase, pronunțate; prin abcese dentare, glosită, tuberculoză sau luesul lingual, angine, abcese periamigdalene, hiposalivație pronunțată etc. Neoplasmele linguale produc grave alterări ale deglutiției prin limitarea motilității limbii sau prin blocaj mecanic, ca și anomaliile congenitale ale limbii și, îndeosebi, ale palatului dur („gura de lup”), leziunile palatine distructive luetice sau neoplazice, care provoacă dificultăți în inițierea deglutiției și refluări nazale.

Deglutiția este afectată de afecțiuni ale musculaturii masticatorii, miastenii grave cauzate de alterările transmiterii impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare, de leziuni periferice sau centrale ale nervilor cranieni (V, VII, IX și X) care coordonează deglutiția. Cele mai grave alterări ale deglutiției le provoacă paralizia vălului palatin de origine centrală, paralizia bulbară, abcesele sau tumorile bulbare. Leziunile acute ale istmului orofaringian (postcaustice) sau consecințele lor tardive (stenoze) provoacă dificultăți de trecere a bolului alimentar din gură în faringe.

Etapa faringiană a deglutiției se complică în inflamațiile acute faringiene, stenozele cicatriceale, abcese reci retrofaringiene, în prezența corpurilor străini, spondilitele cervicale tuberculoase, tumorile benigne sau maligne ale faringelui la care se dereglează mecanic deglutiția. Leziunile nervoase centrale (alterările cerebrovasculare, parkinsonismul,iringomielia și poliomiелita bulbară etc.) diminuează forța de contracție a constrictorului faringian și face imposibilă inițierea unei contracții peristaltice, care trece conținutul faringian în esofag. În aceste cazuri, vălul palatin nu se poate ridica normal și lichidele înghițite refluează pe nas.

Abolirea reflexelor de apărare, laringiene, în caz de narcoză, intoxicațiile cu barbiturice, morfină, în come uremice, hepatice, diabetice etc., permite pătrunderea în căile respiratorii a conținutului faringian cu consecințe foarte grave.

Mobilitatea laringelui în timpul deglutiției este esențială pentru desfășurarea normală a timpului faringian de deglutiție, de aceea procesele patologice ce imobilizează laringele (carcinoame laringiene sau tiroidiene, infecțiile cronice -

lues, tuberculoză etc.) împiedică ascensiunea lui sub baza limbii, în timpul în care bolul alimentar străbate laringele, provocând grave alterări ale procesului deglutiției.

Alterările secreției gastrice

Stomacul este un segment dilatat al tractului digestiv superior, unde are loc depozitarea alimentelor, îmbibarea lor cu suc gastric, prelucrarea chimică și mecanică și transformarea acestora într-o suspensie neomogenă foarte acidă (chim gastric), evacuată mai apoi ritmic în duoden. Acidul clorhidric și enzimele gastrice, în special, pepsinele, pregătesc chimul alimentar pentru digestia intestinală finală.

Absorbția gastrică este minimă, deoarece celulele mucoasei intacte sunt impermeabile pentru majoritatea componentilor chimului gastric (complexe macromoleculare proteice, polizaharide, toxine microbiene, alți compuși macromoleculari), exercitând astfel doar funcția de barieră. Excepție fac apa și unii electroliți, precum și unele substanțe liposolubile, pentru care mucoasa este permeabilă în ambele direcții (de ex., etanolul). Substanțele hidrosolubile (glucoza, acizii aminați, ureea, Na^+ , K^+ , Fe^{+2} , gazele etc.) se resorb din stomac în cantități neglijabile.

Digestia diverșilor constituenți alimentari în stomac nu este finală. Astfel, scindarea amidonului, începută în cavitatea bucală sub acțiunea amilazei salivare, continuă și în stomac, până când pH-ul conținutului gastric nu scade sub 4,0. Digestia proteinelor are loc sub influența pepsinei, ce devine activă doar la pH-ul gastric sub 3,0 și dezintegrează celulele musculare și fibrele conjunctive. Pepsina scindează fragmentele polipeptidice de diverse dimensiuni, eliberând nu mai mult de 15% din azotul aminic. Prin urmare, marea majoritate a proteinelor integre este evacuată în duoden, unde sunt scindate până la produși finali sub acțiunea enzimelor proteolitice, pancreatice și intestinale. Digestia lipidelor în stomac este foarte redusă, deoarece lipaza gastrică este activă doar la un pH 6-7 și inactivă în mediu acid. Emulsiile naturale și artificiale sunt fragmentate de către HCl și pepsină în picături mari de grăsime dificil digerabile. Acțiunea lipazei gastrice scade o dată cu creșterea numărului atomilor de carbon din structura acizilor grași, de aceea hidroliza grăsimilor, în care predomină acizii grași cu lanț lung, este neglijabilă la adulți și redusă la copii. Grăsimile nedigerate, solide sau lichide, plutesc în conținutul gastric, evacuându-se mai apoi din stomac, după ceilalți constituenți ai chimului.

Funcția secretorie a stomacului

Sucul gastric reprezintă un amestec de apă, electroliți și proteine plasmatice, împreună cu multiple elemente celulare ale mucoasei gastrice. Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 ore este de aproximativ 1200-1500 ml, cu variații dependente de dietă și alți factori ce pot influența secreția gastrică. Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau transparent, în funcție de cantitatea și calitatea mucusului izotonic, cu densitatea de 1001-1010, pH 0,9-1,2, constituit în proporție de 99,4% din apă și 0,6% substanțe anorganice (HCl, NaCl, KCl, fosfați de calciu și magneziu etc.) și organice (enzimele proteolitice, lipolitice, lizozimul, ureaza, renina, factorul antianemic intrinsec).

Controlul fiziologic al secreției gastrice are trei faze:

- *faza cefalică* asigură o secreție moderată cu rol permanent în pregătirea digestiei; este realizată prin mecanisme reflex condiționate și necondiționate (la excitarea receptorilor bucofaringieni de către alimentele prezente în cavitatea bucală, masticatie și deglutiție);
- *faza gastrică* constă din două componente:
 - a) componenta reflex necondiționată, mediată de inervația vagală cu stimularea secreției acide;
 - b) componenta umorală - efectuată de gastrină, acetilcolină și histamină;
- *faza intestinală* inhibă secreția și motilitatea gastrică prin enterogastronul secretat de mucoasa duodenală la contactul cu chimul gastric acid.

Hipersecreția gastrică și hiperclorhidria

Hipersecreția gastrică, asociată cu hiperaciditatea, poate fi provocată de unii componenți alimentari, care intensifică producerea gastrinei - stimulator umoral al secreției gastrice (cofeina, etanolul, sărurile de calciu, aminoacizii). Hiperclorhidria este caracteristică pentru sindromul Zollinger - Ellison - tumoare producătoare de gastrină, localizată în pancreas (65-75%), sau alte organe de vecinătate.

Hipergastrinemia provoacă două efecte sinergice:

- a) hiperstimularea celulelor gastrice parietale cu hipersecreție hiperacidă;
- b) majorarea numărului de celule secretoare parietale.

La rândul său, excesul de HCl inhibă secreția de gastrină, ceea ce reprezintă un mecanism protectiv contra acțiunii agresive a hiperacidității. La pH-ul egal cu 2,0 secreția gastrinei încetează și, totodată, crește secreția mucusului alcalin, bogat în

bicarbonați (pH 7,36), iar mucoasa gastrică absoarbe ionii de hidrogen. Refluarea în stomac a conținutului duodenal bogat în bicarbonați participă iarăși la neutralizarea acidului clorhidric. De menționat că acest mecanism este redus de spasmul piloric provocat de hiperaciditatea gastrică, ceea ce conduce la stază gastrică, pirozis, eructație, uneori vomă. În condiții de hiperaciditate gastrică, evacuarea chimului gastric în duoden se efectuează în porții mici, însuși chimul alimentar este minuțios prelucrat mecanic și chimic, din care cauză digestia și absorbția intestinală este excesivă, reziduul mecanic al bolului fecal este redus ca volum și stimulează insuficient peristaltismul intestinal, ceea ce se soldează cu un tranzit intestinal lent, cu constipații frecvente.

Hiposecreția și hipoaciditatea. Anaciditate. Aclorhidrie. Achilie

Aclorhidria înseamnă absența totală a HCl în sucul gastric, care este asociată de anaciditate gastrică - pH gastric la valori neutre. Achilia gastrică înseamnă lipsa completă a HCl și a enzimelor în sucul gastric.

Aclorhidria se întâlnește sub două forme:

- a) *aclorhidrie falsă*, ca rezultat al hipersecreției neparietale de mucus și bicarbonați, care neutralizează aciditatea gastrică;
- b) *aclorhidrie adevărată*, rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc.; se întâlnește în cazul distrofiei masive a masei celulare parietale, gastritelor atrofice, cancerului gastric difuz.

Cauzele aclorhidriei sunt modificările atrofice sau degenerative ale mucoasei gastrice, în special, ale celulelor parietale ale glandelor fundice, identificate frecvent în gastritele cronice atrofice, în formele infiltrative ale cancerului gastric, avitaminoze, anemii, în stomacul operat, afecțiuni hepatice etc.

În lipsa HCl, pepsina rămâne inactivă, ceea ce face imposibilă scindarea preliminară a proteinelor în stomac, iar mai apoi scindarea și absorbția lor în intestin. În final, survine maldigestia și malabsorbția proteinelor. Anaciditatea, hipoaciditatea gastrică favorizează colonizarea excesivă a tractului gastrointestinal cu floră bacteriană, inclusiv patogenă, care intensifică procesele de fermentare și putrefacție în stomac, asociate cu alterări dispeptice esențiale. Evacuarea chimului gastric în duoden este accelerată, pilorul rămânând permanent întredeschis. Chimul gastric, prelucrat insuficient mecanic și chimic, irită mucoasa intestinală, intensifică peristaltismul intestinal, accelerând pasajul conținutului intestinal cu maldigestie, malabsorbție. Se instalează sindromul diareic cu steatoree, hipovitaminoze, alterări

metabolice, dezechilibru hidroelectrolitic, deshidratarea organismului, mai târziu, cu subnutriție, pierderea masei corporale.

Alterările tonicității și motilității stomacului

Hipertonusul și hiperkinezia gastrică se constată în gastrite hipertrofice și ulcer gastroduodenal asociate, de obicei, cu hipersecreție și hiperclorhidrie. Procesul inflamator în mucoasa gastrică crește excitabilitatea plexurilor intramurale, îndeosebi a celui submucos, cu efect vagal exagerat, motilitatea gastrică este majorată. Radiologie, stomacul are forma "de cârlig" cu volum redus. Undele peristaltice sunt adânci, rapide și frecvente.

Hipotonia și hipokinezia gastrică se întâlnește în gastrită atrofică, gastropatoză, conținut crescut de grăsimi în alimente, poate fi constituțională la persoanele astenice, în sedentarism cu un regim alimentar monoton ce inhibă activitatea motorie a stomacului. Poate fi rezultatul hipersecreției intestinale a peptidelor intestinale vasoactive și gastroinhibitoare, a secretinei. Se manifestă prin refluxul conținutului gastric în esofag și pirozis.

Sindromul postalimentar precoce — dumping. Sindromul dumping deseori apare ca o consecință a gastrectomiei parțiale. În perioada postoperatorie acest sindrom în cca 50% din cazuri poartă un caracter tranzitoriu, ameliorându-se progresiv, și numai în 10% din cazuri reprezintă o problemă postoperatorie serioasă. Manifestările precoce pot coexista cu hipoglicemia postalimentară tardivă. După vagotomie cu antrectomie sau operație de drenaj, incidența sindromului dumping este apreciată între 14-35%. Extinderea rezecției și tipul anastomozei favorizează apariția sindromului dumping, acesta fiind de trei ori mai frecvent după anastomoză Billroth II. De regulă, sindromul dumping apare la 3-4 săptămâni după intervenție și durează câteva zile sau săptămâni, rareori durata acuzelor este de luni sau chiar ani de zile.

Factorul inițiator al acestui sindrom constă în dereglarea funcției pilorice, ca o consecință a rezecției sau operației de drenaj, ceea ce permite evacuarea rapidă a alimentelor în segmentul jejunal proxim și declanșarea unui șir de reflexe cardiovasculare, vasomotorii și gastrointestinale. În mod normal, sfînterul piloric reglează pasajul gastroduodenal și previne încărcarea hiperosmolară a segmentului duodeno-jejunal. În caz de gastrectomie cu anastomoză gastrojejunală, se înlătură sfînterul piloric, ceea ce contribuie la influxul rapid de lichide hipertotonice în jejun, la distensie jejunală cu declanșarea reflexelor vegetative, la filtrarea rapidă prin

osmoză a lichidului intravascular în lumenul intestinal și hipovolemie cu hemoconcentrație.

Un alt mecanism patogenetic posibil constă în eliberarea substanțelor vasoactive (serotonina, bradikina), care conduc la apariția fenomenelor vasomotorii. Alți factori importanți în patogenia sindromului dumping pot fi hipokalemia postalimentară și hiperglicemia postalimentară timpurie.

Sindromul dumping se manifestă prin hipovolemie cu un șir de reacții vasomotorii, manifestate prin hipotensiune arterială, tahicardie, uneori sincopă, transpirație, paloare, eritem (datorită eliberării serotoninei), dureri în regiunea epigastrică, grețuri, vărsături și diaree. Aceste manifestări apar la câteva minute după alimentație și dispar după 20-60 de minute. În marea majoritate a cazurilor, ele au tendința de a se ameliora spontan.

Refluxul gastroesofagian. Reprezintă o manifestare a alterărilor tonicității și motilității gastrice sau se întâlnește ca variantă normală la sugari și chiar la adulți, manifestându-se prin tranzitul retrograd al conținutului gastric în esofag.

Cauza principală a refluxului gastroesofagian este rezecția chirurgicală a sfîcterului esofagian distal, cu alterarea mecanismelor eso-gastrice antireflux, la care deseori se asociază și incompetența mecanismelor pilorice antireflux.

Se manifestă clinic prin pirozis și regurgitarea unui lichid acru sau amar.

Consecințele refluxului gastroesofagian depind de efectele nocive ale conținutului gastric (HCl, pepsină, săruri biliare și enzime pancreatice), care pot provoca esofagită peptică, ulcer esofagian și chiar stenoză esofagiană și rezistența mucoasei esofagiene la acțiunea peptică a sucului gastric, asigurată de epiteliul pavimentos stratificat.

Agresivitate pentru esofag prezintă lichidele gastrice refluante. La o concentrație crescută de HCl, pH-ul esofagian poate scădea sub 2 și produce leziuni ale mucoasei. Astfel, incidența esofagitei are o tendință de creștere la persoanele cu hipersecreție și hiperaciditate gastrică.

Prezența în lichidul refluat cu un pH 2,0 a pepsinei crește la maximum activitatea proteolitică și, respectiv, agresivitatea acestuia. Sărurile acizilor biliari iarăși potențează efectele nocive ale acidului clorhidric și pepsinei, deoarece cresc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene pentru H^+ . Un rol nociv îl au, probabil, și enzimele pancreatice.

Factorii protectori sunt multipli și foarte eficienți. Rezistența epiteliului esofagian este relativ redusă, în timp ce straturile profunde ale peretelui esofagian sunt mult mai rezistente, ceea ce explică incidența relativ mică a ulcerelor și a perforațiilor esofagiene. Secrețiile esofagiene sunt reduse la fel, din care cauză capacitatea lor de neutralizare a acidității gastrice este mică, în schimb, mucoasa esofagiană, ca și cea gastrică, este impermeabilă pentru H^+ , ceea ce reprezintă un important mecanism protector.

Constituenții salivari, bicarbonatul și polizaharidele sulfatate neutralizează HCl și, implicit, inactivează pepsina, exercitând astfel un important rol protector. Un alt mecanism de apărare, extrem de util, constă în micșorarea timpului de contact al mucoasei esofagiene cu lichidul refluat prin mecanisme fiziologice de epurare, în special, prin intensificarea undelor peristaltice secundare, care întorc rapid în stomac lichidele refluate. Importanța acestui mecanism de protecție s-a dovedit prin faptul că la pacienții cu esofagită de reflux, de regulă, sunt prezente și anomalii ale motilității esofagului distal, din cauza unor afecțiuni, cum ar fi scleroza sistemică progresivă, neuropatia diabetică etc., situații în care contracțiile esofagiene sunt slabe și insuficiente ca mecanisme de epurare.

Mecanismele morfofuncționale gastroesofagiene antireflux dețin un rol fundamental în realizarea competenței sfîncterului esofagian distal, în condițiile existenței unui gradient de presiune pozitiv de-a lungul joncțiunii gastro-esofagiene. În cadrul acestor mecanisme se atribuie o importanță mai mare factorilor de rezistență mecanică, printre care menționăm: unghiul cardio-esofagian, ligamentul freno-esofagian, ligamentele marii tuberozități a stomacului, mecanismul diafragmatic de valvă, rozeta formată de faldurile mucoasei gastrice, presiunea paraesofagiană a segmentului intraabdominal etc. Cercetările recente atestă că rolul principal în prevenirea refluxului gastroesofagian aparține sfîncterului esofagian, reprezentat la om de o zonă de 2,5 cm, situată la joncțiunea esofago-gastrică. Această zonă, neindividualizată anatomic, în condiții de repaus, se manifestă printr-o contracție tonică ce asigură în mod normal o presiune de 12-30 mm. Hg, superioară presiunii abdominale, care se opune refluxului.

Refluxul gastroesofagian idiopatic este atribuit unei alterări primare a competenței sfîncterului esofagian distal. S-au evidențiat 3 alterări funcționale ale acestui sfîncter, și anume:

- incompetența sfîncteriană în condiții bazale, datorită unor alterări ale proprietăților funcționale ale mușchiului circular al sfîncterului;

- scăderea presiunii sfîncterului esofagian distal;
- printr-un mecanism încă necunoscut.

Refluxul gastroesofagian secundar poate fi întîlnit atît în mod normal, cît și în unele stări patologice, cum ar fi sclerodermia, după intervențiile chirurgicale efectuate pe cardie (cardioplastică), gastrectomiile polare superioare, vagotomia tronculară; neuropatia diabetică și alcoolică determină afecțiuni ale sistemului vegetativ cu alterări motorii esofagiene, uneori, prin incompetență esofagiană distală.

Sarcina, îndeosebi în ultimul trimestru, în 30-50% din cazuri, este însoțită de pirozis, reflux gastroesofagian, datorită hipotoniei sfîncterului esofagian distal.

Manifestările refluxului gastroesofagian sunt pirozisul însoțit de dureri retrosternale. De obicei, ingestia de alcaline, conduce la dispariția pirozisului. Regurgitația de lichid acru sau amar în cavitatea bucală, însoțită de tuse, poate provoca aspirația lichidului.

Staza gastrică. Refluxul duodeno-gastric

Întârzierea evacuării gastrice cu stază consecutivă este cea mai frecventă manifestare a alterării motricității gastrice, provocată de disfuncția tonusului și peristaltismului gastric sau de prezența unui obstacol funcțional sau anatomic la nivelul pilorului.

Cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor motorii ale stomacului este vagotomia chirurgicală. Toate tipurile de vagotomie afectează motilitatea gastrică. Întârzierea evacuării conținutului gastric poate fi provocată și de alți factori, cum ar fi durerea intensă (colică renală sau biliară), intervențiile chirurgicale sau traumatismele abdominale, leziunile inflamatorii (pancreatita, apendicita, peritonitele etc.). Același efect pot avea și alterările hidroelectrolitice în diabet, afecțiunile hepatice, insuficiența renală cronică, bolile sistemului nervos central (tumori cerebrale, poliomielită, tabes etc.).

Disfuncțiile motorii gastrice sunt prezente în ulcerul gastric cu diverse localizări: localizarea acestuia la nivelul corpului gastric conduce la întârzierea evacuării gastrice a chimului solid, în timp ce lichidele se evacuează normal.

Tulburările motilității gastrice cu stază consecutivă, împreună cu alterările secretarii și refluxul duodeno-gastric, dețin un rol important în apariția și evoluția ulcerului gastric.

Obstrucția mecanică a pilorului, la fel, poate provoca dificultăți în evacuarea conținutului stomacului. În perioada neonatală obstrucția pilorică este consecința hipertrofiei stratului circular al musculaturii regiunii pilorice și a îngroșării fibroase a submucoasei - stenoza hipertrofică a sugarului. Afecțiunea se manifestă prin vărsături în jet după alimentare, ceea ce conduce la alterări hidroelectrolitice și de nutriție. Cauza hipertrofiei nu este încă precizată. Se presupune că aceasta ar fi reacția compensatorie la o disfuncție a musculaturii antrale. La adult, stenoza pilorică este consecința ulcerului gastric sau duodenal, a cancerului gastric, a cicatrizării leziunilor provocate de substanțe caustice, a aderențelor extrinseci, neoplasmelor infiltrative (mai ales din pancreas), a leziunilor inflamatorii.

Stenoza pilorică se manifestă prin dureri, adesea calmate prin vărsături abundente, cu un conținut abundent de lichide, uneori cu alimente ingerate la prânzul precedent. Aceste vărsături produc deshidratare, hipokaliemie, alcaloză excretorie, hiperazotemie. În faza de atonie, stomacul dilatat este inapt de a se contracta, radiologie arată ca o pungă imensă, atonică, plină cu lichid și reziduuri alimentare.

Refluxul duodeno-gastric deseori este generat de incapacitatea sfincterului piloric de a împiedica fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac, ceea ce poate avea un rol important în patogenia gastritelor cronice și a ulcerului gastric. Fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac poate fi și o consecință a ulcerului gastric, ca rezultat al contracției duodenale nesincronizate cu contracția antrală, sau în cazul contracțiilor duodenale rapide. Dintre componenții agresivi ai conținutului duodenal, apti de a altera mucoasa gastrică, fac parte sărurile biliare, enzimele pancreatice.

Greața. Voma fiziologică și patologică

Greața este o senzație specific umană, fără o definiție exactă, termenul având un sens fiziopatologic, psihologic, literar.

Etiologia. Există o serie de factori ce pot provoca această senzație, cum ar fi stimularea labirintică, amintirile neplăcute, durerea etc.

Patogenie. Deseori greața este asociată cu hipersalivația, lăcrimarea și alte fenomene vegetative (amețeli, midriază, tahicardie, respirație profundă, frecventă și neregulată). În același timp are loc reducerea peristaltismului gastric, tonusul duodeno-jejunal crește, favorizând refluxul duodeno-gastric. Astfel, are loc acumularea conținutului duodeno-gastric în corpul și fundul stomacului, menținută

prin apariția unei contracții la nivelul incizurii angulare. Aceste contracții preced expulzia, fiind, de fapt, niște mișcări respiratorii spasmodice și abortive cu glota închisă, caracterizate prin divergența mișcărilor inspiratorii ale musculaturii toracice și ale diafragmului față de contracțiile expiratorii ale musculaturii abdominale. În cursul acestor mișcări, porțiunea pilorică a stomacului se contractă, iar cea proximală se relaxează. Astfel, conținutul gastric este orientat în sens retrograd.

Voma reprezintă evacuarea forțată a conținutului gastrointestinal pe cale bucală. Poate avea un caracter fiziologic, protectiv sau patologic.

Voma protectoare. Semnificația protectivă constă în înlăturarea din tractul digestiv a substanțelor nocive de origine endo- sau exogenă. Voma apare în caz de intoxicații alimentare sau acumulare excesivă a produșilor toxici în organism, în insuficiența hepatică, renală, administrarea unor medicamente etc.

Voma patologică este consecința unor tulburări motorii, metabolice, nervoase sau a obstrucției tractului digestiv la diferite niveluri. Deși factorii etiologici, care pot produce vărsături, sunt multipli, răspunsul emetic este declanșat prin reflexe ce se centralizează în trunchiul cerebral, actul vomitiv fiind un fenomen somato-visceral integrat.

Patogenia. Voma include un complex secvențial de fenomene neuromusculare, care pot fi reproduse experimental. La animale, stimularea electrică a regiunii bulbare induce voma, iar distrugerea acestei regiuni face ca animalul să devină refractar la stimulii emetici. Astfel s-a constatat că centrul de coordonare a vomei se află în bulb, în porțiunea latero-dorsală a lui, formațiunea reticulară se află în vecinătatea centrilor respiratori, vasomotori, salivari și ai defecației, nucleele cu care centrul emetic realizează conexiuni neuronale. Stimularea centrului emetic bulbar se produce uneori prin majorarea presiunii intracraniene, traumatisme craniene, tumori cerebrale, meningite. Vărsăturile produse prin iritarea directă a centrului bulbar nu sunt precedate de grețuri, iar participarea mușchilor voluntari este modestă - vărsături în jet.

Majoritatea vărsăturilor sunt produse reflex prin impulsuri declanșate de la nivelul unor zone receptoare, de unde stimulii ajung pe căi aferente la centrul bulbar al vomei.

Impulsurile emetice au trei zone de origine:

1. zona declanșatoare chemoreceptoare (Chemoreceptive Trigger Zone- CTZ) din vecinătatea centrului vomei, situată la nivelul planșeului ventriculului IV; această zonă este stimulată direct de către substanțele prezente în sânge sau

lichidul cefalorahidian (insuficiența renală cronică cu uremie, acidoza diabetică, substanțe toxice exogene și unele medicamente, cum ar fi apomorfina, digitala, citostaticele), iar destrucția acesteia abolește răspunsul emetic central. Același centru mediază și vărsăturile din cadrul kinetozelor;

2. receptorii din organele interne (tractul gastrointestinal și glandele anexe, arborele biliar, cordul, rinichii și ureterele, organele genitale, peritoneul) la iritarea mecanică sau chimică. Experimental acest mecanism poate fi reprodus prin administrarea orală a sulfatului de cupru, care posedă o puternică acțiune emetizantă prin excitarea receptorilor periferici din tractul gastrointestinal;
3. structurile nervoase suprabulbare (lobul central frontal, diencefalul etc.), care mediază acțiunea unor stimuli psihogeni (emoții, dureri, discuții despre subiecte neplăcute, imagini dizgrațioase, vederea sângelui, mirosuri dezagrabile), impulsurile labirintice (răul de mare, de avion etc.).

Căile eferente sunt somato-viscerale, fiind reprezentate, în special, de nervii frenici (inervează diafragma), nervii spinali (mușchii intercostali și abdominali), nervii cranieni (musculatura faringelui, vălului palatin etc.), nervii pneumogastrici (faringe, laringe, esofag, cardia, stomac etc.) și nervii simpatici.

Voma este asociată cu hipersalivația, dilatația pupilară, transpirația, tulburările de ritm cardiac, inversarea peristaltismului intestinal, defecația.

Consecințele vomei. Vărsăturile, indiferent de mecanisme prin care se produc, determină pierderea conținutului gastrointestinal, compus din alimente și secreții digestive. În cazul vărsăturilor masive și repetate, se produc pierderi hidro-electrolitice severe, care se răsfrâng asupra constantelor electrolitice și acido-bazice.

Hipokaliemia este consecința aportului alimentar scăzut, precum și a pierderilor secrețiilor digestive cu conținut bogat în potasiu. Pierderea potasiului induce deplasări ionice secundare. Pentru compensarea hipokaliemiei are loc afluxul K^+ din celulă, iar în locul lui în celulă se acumulează H^+ , ceea ce, împreună cu alte mecanisme, contribuie la instalarea alcalozei metabolice.

Depleția de potasiu, asociată cu alcaloza, dereglează reabsorbția renală a Na^+ și K^+ , majorând eliminările cu urina ale ambilor ioni. Pierderea de Na^+ activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care accentuează și mai mult pierderea renală de potasiu, concomitent cu intensificarea absorbției sodiului în tubii distali. În caz că acest cerc vicios se menține timp îndelungat, survin modificări morfologice tubulare renale, asemănătoare celor întâlnite în nefropatia kaliopenică.

Alcaloza se realizează prin mecanisme multiple. Pierderea sucului gastric cu concentrație mare a H^+ , reducerea volumului extracelular și hipopotasemia, cu deplasarea intracelulară a H^+ , sunt principalii factori care generează alcaloza metabolică. Depleția de sodiu se datorează pierderilor digestive, la care pe parcurs se asociază pierderile renale. Consecințele depleției de sodiu sunt hiponatriemia, hipotensiunea arterială, reducerea volumului sanguin, hemoconcentrația și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Nivelul reninei și aldosteronului plasmatic crește, în timp ce sensibilitatea față de mediatorii presori scade. Debitul sanguin renal și filtrarea glomerulară scade, crește conținutul de creatinină în sânge.

Alterările funcțiilor protective (antiulcer) ale stomacului

Ulcerogeneza gastrică și duodenală

Boala ulceroasă reprezintă autodigestia mucoasei de către pepsina proprie în prezența clorurii de hidrogen, ca o consecință a dezechilibrului dintre factorii ce agresează mucoasa și factorii protectivi, cu funcție de contracararea agresiunii.

Factorii agresivi:

- a. hipersecreția clorhidropeptică;
- b. infecția locală cu bacteriile din grupa *Helicobacter pylori*;
- c. factori condițional agresivi.

Factorii protectivi:

- a. stratul inactiv de mucus și bicarbonați;
- b. stratul de celule epiteliale ale stomacului și de enterocite, care produc activ mucină și bicarbonați;
- c. patul microcirculator al mucoasei gastroduodenale.

Hipersecreția de acid clorhidric este factorul patogenetic principal în ulcerogeneza gastro-duodenală, care poate avea loc în mai multe cazuri:

- creșterea numărului de celule parietale, determinată de mecanismul genetic autosomal dominant;
- hiperpepsinogenemia, hipersecreția de gastrină;
- hipertonusul vagal, asociat cu debitul bazal foarte majorat de acid clorhidric, ce poate fi anihilat prin administrarea anticolinergicilor sau prin vagotomie;
- sensibilitatea crescută a celulelor parietale față de gastrină sau stimulii vagali;
- hipergastrinemia (de ex., în sindromul Zollinger-Ellison);
- stimularea exagerată, observată la bolnavii cu ulcer duodenal;

- excesul de pepsină, enzimă proteolitică, activitatea optimă a căreia este la un pH de 2-3,3;
- hiperpepsinogenemia 1 mai mare de 130 mg/litru (pepsina 1 este cea mai agresivă și are cea mai mare activitate mucolitică); pepsina 1 este un marker genetic cu transmitere autosomal dominantă, exprimată prin hiperaciditate, creșterea concentrației serice a ei și gastrită superficială;
- dereglarea concordanței dintre secreția sucului gastric acid și a conținutului duodenal alcalin.
- dereglarea compoziției învelișului mucos al epiteliului gastric - reducerea conținutului de mucoglicoproteine, care contribuie la procesele reparative în mucoasă; aceste mucoglicoproteine, numite surfactant gastric, acoperă cu un strat subțire mucoasa gastrică și o protejează de factorii agresivi.

Helicobacter pylori este un factor de agresiune bacterian, care intervine în ulcerogeneza gastrică și duodenală. *Helicobacter pylori* reprezintă o specie microbiană adaptată la mediul acid și la particularitățile mucoasei gastrice, pe care o colonizează, inclusiv insulele de metaplazie gastrică din esofag, duoden. Pătrunde în organism pe cale orală cu alimentele și, mai frecvent, cu apa.

Helicobacter pylori posedă flagele ce îi permit motilitatea și pătrunderea prin stratul de mucus. Se atașează specific la structurile lipidice din membranele celulelor mucoasei gastrice. Factorii de patogenitate sunt enzimele și citotoxinele, pe care le secretă. Enzimele patogene sintetizate și eliberate de *Helicobacter pylori* sunt ureaza (scindează ureea care se elimină prin mucoasa gastrică, generând amoniu cu rol inhibitor asupra ciclului acizilor tricarboxilici și metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice; atmosfera de amoniu din jurul germenului are rol protector pentru el prin inducerea pH-ului alcalin), fosfolipaza A și proteaza digeră mucusul și membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice și duodenale).

Citotoxina vacuolizantă prezentă la 65% din *Helicobacter pylori* conduce la formarea de vacuole în celulele mucoasei. Tulpinile izolate de la bolnavii cu ulcer duodenal sunt toate secretorii de citotoxină vacuolizantă.

Helicobacter pylori produce ulcerul prin acțiunea directă asupra celulelor mucoasei gastrice și duodenale, urmată de un proces inflamator, cât și prin declanșarea secreției agresive clorhidropeptice.

Inflamația mucoasei gastrice se produce la acțiunea toxinelor citopate și este întreținută de mediatorii inflamatori potenți, cum este factorul activator plachetar, leucotriena B₄ și fosfolipaza A_r. Acești mediatorii sunt puternic chemotactici și

citotoxici, induc migrarea neutrofilelor și monocitelor în mucoasa gastrică antrală, generând leziuni inflamatorii active. Abundența de neutrofile și monocite accentuează leziunile mucoasei prin generarea radicalilor liberi de oxigen.

Mecanismul ulcerogen indirect al *Helicobacter pylori* constă în creșterea secreției clorhidropeptice. Bolnavii cu ulcer duodenal, HP^+ prezintă hipergastrinemie, care implică hiperaciditate.

Drept factori condițional agresivi sunt considerați lipaza și bila. Bila conține acizi biliari, soluții hipertone ale diferitelor complexe chimice, acidul oleic, care posedă o acțiune alterantă asupra mucoasei gastrice. În caz de refluxuri frecvente ale bilei, în regiunea antrală a stomacului pot surveni leziuni ale stomacului. Refluxul duodeno-gastric al acizilor biliari produce „gastrita de reflux biliar”, entitate caracterizată prin eroziuni gastrice multiple și sângerare difuză. Mecanismul ulcerogen se datorează efectului detergent al acizilor biliari (acidul deoxicolic, acidul chenodeoxicolic și acidul colic), iar izolecitina ce se formează din lecitină, sub acțiunea bacteriană, are la fel un efect mucolitic pronunțat.

Ca factori condițional agresivi exogeni pot servi preparatele antiinflamatoare nesteroidice, steroide, etanolul, nicotină etc. Nicotină și alți componenți ai fumului de țigară provoacă vasoconstricția la nivelul patului microcirculator al mucoasei gastrointestinale, atenuând astfel rezistența ei la acțiunea factorilor agresivi și implicit inhibă procesele reparative. Totodată, nicotină diminuează secreția bicarbonaților de către pancreas, care atenuează iarăși protecția mucoasei gastroduodenale față de factorii ulcerogeni.

Apariția ulcerului gastroduodenal este generată de unele maladii cronice, cum ar fi afecțiunile pulmonare, ciroza hepatică, insuficiența renală etc. În afecțiunile pulmonare se instalează acidoza sistemică, respectiv, și a peretelui gastric. În ciroza hepatică, insuficiența renală scade gradientul pH-lui dintre lumenul gastric și celulele epiteliale din cauza intensificării retrodifuziunii ionilor de H^+ în mucoasă.

Scăderea factorilor de apărare este al doilea mecanism patogenetic al ulcerogenezei. Protecția mucoasei gastrice și duodenale de factorii agresivi reprezintă rezultatul final al unor mecanisme complexe de tip fiziologic și anatomic, care sunt apte de a proteja mucoasa gastroduodenală de agresivitatea a soluției de HCl secretate în concentrații excesive.

Stratul inactiv de mucus și bicarbonați reprezintă prima linie de protecție. Acestă barieră mucobicarbonică sub forma unui strat ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2-0,5 mm și acoperă cea 98% din suprafața

internă a stomacului și duodenului. În stomac, mucusul este secretat de către celulele mucipare, iar în duoden - de celulele mucipare și glandele Brünner.

Funcția esențială a mucusului este protecția mucoasei gastroduodenale prin formarea unui strat de gelatinizat și foarte vâscos ce împiedică retrodifuziunea ionilor de H^+ . Mucusul are și funcția de lubrifiere a mucoasei, în plus, pe suprafața lumenală a mucusului se află un strat fin de fosfolipide, iar în stratul de mucus există micelle de fosfolipide cu proprietăți hidrofobe, ceea ce împiedică dizolvarea factorilor alteranți și agresivi ce sunt în marea lor majoritate hidrosolubili. Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină și secretină și de inervația colinergică.

A doua linie de protecție gastrică este situată la interfața dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice și fața internă a stratului de mucus și este reprezentată de secreția continuă a anionilor de HCO_3^- , asigurând astfel la acest nivel un pH 7 comparativ cu pH 2 în lumenul stomacului și 5 la suprafața stratului de mucus.

Secreția de ioni HCO_3^- în mucoasa gastrică se efectuează de către celulele mucipare, iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliș.

Ionul bicarbonic se formează intracelular sub acțiunea anhidrazei carbonice, care catalizează reacția dintre CO_2 (product al metabolismului local) și H_2O . Debitul gastric bazal de HCO_3^- este de 400 mEq/oră. Stimularea nervoasă a secreției de bicarbonat se face prin stimul vagal, iar local prin prostaglandina E_2 și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

Astfel, mucoasa gastrică îndeplinește funcțiile protectoare prin următoarele mecanisme:

- 1) concentrează și reține ionii de HCO_3^- la suprafața celulelor parietale în stratul inactiv, împiedicând astfel difuziunea lor în lumenul gastric;
- 2) preîntâmpină contactul celulelor epiteliale cu pepsina și lipaza gastrică; tapetează particulele proaspete de hrană, recent înghițite, protejând astfel mucoasa gastric de acțiunea mecanică a alimentelor aspre;
- 3) parțial neutralizează ioni de H^+ cu ajutorul glicoproteinelor încărcate negativ și al peptidelor mucoasei;
- 4) neutralizează bacteriile ajunse în lumenul gastric și al duodenal.

Linia a treia de protecție a epiteliului gastric și a duodenului este asigurată de către patul microcirculator sanguin. Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanțe nutritive și regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete HCO_3^- și mucus. În timp ce creșterea

secreției gastrice intensifică evident circulația sanguină locală și, respectiv, protecția ei față de factorii agresivi, scăderea acidității sucului gastric reduce afluxul sanguin local și mucoasa devine mai vulnerabilă față de acțiunea factorilor agresivi.

Protecția celulară a epitelului gastric este asigurată de acidul arahidonic în calitate de substrat pentru sinteza prostaglandinelor PG_s și leucotrienelor. Aceste substanțe sunt capabile de a stimula producerea de HCO_3 și a mucusului, cresc microcirculația în mucoasa gastroduodenală, oprimă difuzia retrogradă a ionilor de H^+ din lumenul gastric în celulele epiteliale, stimulează restituirea epitelului lezat. La fel, PG_s intensifică filtrația capilaro-interstițială, ceea ce contribuie la diluarea substanțelor toxice în țesuturile peretelui gastric, asigurând astfel încă un mecanism de protecție a mucoasei gastrice.

O acțiune similară au și alți factori endogeni (glutathionul, monoxidul de azot) și exogeni (antiacidele, preparatele de bismut etc.).

Dereglarea funcțiilor intestinului subțire

Intestinul subțire deține multiple și complexe funcții fiziologice, printre care cele mai importante sunt procesele de digestie și absorbție. Intestinul subțire deține un rol fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii în „perie” și cele intraenterocitare, care hidrolizează oligomerii rezultați din acțiunea enzimelor pancreatice până la stadiul de monomeri.

Procesele de absorbție sunt corelate cu cele digestive și se desfășoară în cea mai mare parte în intestinul subțire. Chimul, care trece prin valva iliocecală, practic este lipsit de substanțe energogenetice și plastice.

Efectuarea optimă a proceselor de digestie și absorbție necesită contactul conținutului intestinal cu sucurile digestive și propulsia lentă a chimului spre valva ileocecală, realizate prin mișcări segmentare, pendulare și peristaltice.

Motilitatea intestinului subțire se manifestă prin mai multe tipuri de mișcări: segmentare, pendulare, contracții peristaltice, mișcări ale vilozițiilor intestinale și modificări de tonus.

Mișcările segmentare sunt contracții inelare, care împart intestinul în segmente. Seria următoare de inele de contracție produce divizarea în două jumătăți a segmentelor delimitate anterior, în timp ce musculatura circulară, ce a fost contractată, se relaxează. Mișcările segmentare contribuie la amestecarea conținutului intestinal și la facilitarea absorbției.

Mișcările pendulare sunt efectul contracțiilor izolate ale fibrelor longitudinale, asigurând astfel alunecarea anselor una peste alta, intervenindu-se și în amestecarea conținutului intestinal. Aceste mișcări durează 3-7 secunde și creează în intestin o presiune de 5-15 cm H₂O.

Digestia intraluminală este preponderent asigurată de enzimele pancreatice, de componenții bilei și factorii specifici intraluminali, deoarece activitatea amilolitică, proteolitică și lipolitică a secreției intestinale, provenite din degradarea celulelor intestinale descumate în lumen, este extrem de slabă. Rolul digestiv al enterocitelor nu se exercită prin secrețiile intestinale, ci *in situ*, la nivelul polului apical enterocitar și al "marginii în perie". Singura enzimă secretată de celulele criptelor Liberkühn în lichidul intestinal este enterokinaza, care activează în lumenul intestinal tripsinogenul, transformându-l în tripsină.

Suprafața intestinului subțire, mult amplificată prin prezența vilozităților și a criptelor Liberkühn, este acoperită de enterocite, celule caliciforme, celule Paneth și celule endocrine aparținând sistemului APUD. Dispozitivul structural specific de la nivelul polului apical al enterocitelor, alcătuit din microvilozități - marginea "în perie", amplifică și mai mult suprafața mucoasei, care ajunge la 200-500 m².

Glandele intestinale secretă un lichid bogat în enzime - suc intestinal, având rolul de a finaliza digestia produșilor intermediari rezultați prin acțiunea enzimelor gastrice și pancreatice, până la constituenți simpli absorbabili de către vilozitățile intestinale. Secreția intestinală este de aproximativ 3000 ml/24 ore, supusă mai apoi absorbției în cea mai mare măsură. Secreția intestinală are pH de 7,2-7,6, este izoosmotice cu plasma și conține Na⁺, K⁺, Ca²⁺ și anionii totali în concentrații constante, similare celor plasmaticice.

Concentrația HCO₃ în jejun este mai mică decât în plasmă, iar în ileon - mai mare. În lichidul intestinal se mai află mucus secretat de către celulele caliciforme, mici cantități de proteine plasmaticice și IgA. Majoritatea enzimelor sucului enteric sunt atașate la "marginea în perie" a celulelor mucoase, unde interacționează cu nutrienții. Enterocitele conțin enzime proteolitice, lipolitice, glicolitice. Substanțele proteice, descompuse sub acțiunea pepsinei și tripsinei până la peptide, ulterior sunt hidrolizate de aminopeptidazele intestinale, care desprind din lanțul polipeptidic aminoacidul purtător de grupări aminice libere. Dipeptidazele desăvârșesc proteoliza prin descompunerea dipeptidelor până la aminoacizi.

În intestin se elaborează și enzime, care continuă descompunerea nucleoproteinelor. Nucleotidele ajunse în intestin sunt transformate sub influența

fosfatazei în nucleozide, care, la rândul lor, sunt descompuse de nucleozidază în baze purinice sau pirimidinice și pentoze (riboză sau dezoxiriboză).

La "marginea în perie" a celulelor intestinale este localizată lipaza intestinală, care are o mare specificitate pentru monogliceride.

Amilaza intestinală are acțiune similară cu cea salivară și pancreatică, maltaza - descompune maltoza în două molecule de glucoză, lactaza desface lactoza într-o moleculă de glucoză și una de galactoză, invertaza (zaharaza) scindează zaharoza într-o moleculă de glucoză și una de fructoză. Nivelul redus de lactază se asociază cu intoleranța față de lapte.

Stimularea vagului crește secreția intestinală, în timp ce nervii simpatici o inhibă. În perioada digestiei în duoden se eliberează un factor umoral numit enterocrină, ce stimulează secreția intestinală.

Digestia alimentelor ingerate și absorbția produșilor simpli rezultați din acest proces sunt funcții fundamentale ale intestinului subțire. Până a ajunge în duoden, alimentele suferă modificări chimice reduse; în stomac este doar începută digestia glucidelor și a proteinelor, aici realizându-se mai ales pregătirea fizică a alimentelor pentru digestia definitivă, care se efectuează în intestinul subțire sub acțiunea sucului pancreatic - digestia intraluminală și a enzimelor situate la nivelul membranei enterocitare- digestia membranară.

Studiile histoenzimatică ale mucoasei intestinale și ale microvilozităților au evidențiat prezența unor complexe enzimatică deosebit de active, care pot degrada constituenții alimentari până la produși simpli absorbabili. Aceste enzime, localizate, în special, la nivelul polului apical al glicocalixului și a "marginii în perie" a enterocitelor din cele 2/3 superioare ale vilozităților, sunt sintetizate de către enterocite și fac parte integrantă din membrana lor. Unele substanțe alimentare, digerate parțial în lumen sub acțiunea enzimelor pancreatice, sunt hidrolizate în continuare de către enzimele de la nivelul apexului enterocitar, în timp ce alte substanțe sunt preluate aproape nedigerate, digestia cărora se realizează completamente de către enzimele de la nivelul "marginii în perie" și al glicocalixului.

Produșii rezultați din acțiunea diverselor hidrolaze digestive mai apoi sunt supuși absorbției aproape în totalitate în intestinul subțire, printr-o membrană complexă, constituită din următoarele straturi: stratul neagit de lichide, glicocalixul, care acoperă microvilii, membrana enterocitară, citoplasma,

membranele laterale și/sau bazale enterocitare, lichidele intercelulare, membrana bazală a capilarului vascular sanguin sau limfatic.

Glicocalixul este format din filamente glicoproteice aglomerate, care se așează pe fața externă a membranei apicale între și deasupra microvilozităților. Glicocalixul se comportă ca un filtru, în care continuă procesele de digestie a nutrienților intraluminali, care difuzează lent spre membrana enterocitară împreună cu hidrolazele intraluminale.

Transportul intracelular, prin membrana enterocitară apicală, al lichidelor și substanțelor dizolvate se efectuează prin mai multe mecanisme fizico-chimice: difuziunea pasivă, difuziunea facilitată, transportul activ.

Malsecreția intestinală este provocată de alterări nervoase centrale și intramurale, în procese inflamatorii (în duodenite, enterite, colite), în ulcerul peptic duodenal.

Malsecreția intestinală se poate asocia cu alterări motorii, maldigestie și malabsorbție intestinală, manifestate prin steatoree, creatoree, malnutriție, hipo- și avitaminoze.

Maldigestia intestinală reprezintă tulburarea digestiei intraluminale și/ sau parietale, prezentând astfel o componentă a sindromului de malabsorbție.

În alimentația obișnuită glucidele sunt reprezentate predominant de polizaharide (amidon și glicogen - cca 50-60%), dizaharide (zaharoza și lactoza - 30%), monozaharide (hexoze- glucoza, fructoza, și pentoze- riboza, ribuloză, xiloză - restul).

Digestia amidonului începe în cavitatea bucală, continuă în intestinul subțire și se finalizează în echipamentul enzimatic al marginii în perie, care hidrolizează oligomerii rezultați.

Enzimele amilolitice sunt amilaza salivară și amilaza pancreatică. Amilaza salivară inițiază hidroliza amidonului în cavitatea bucală, continuându-și acțiunea și în lumenul gastric, fiind protejată de acțiunea pH-ului acid de însuși amidonul ingerat. Valoarea amilazei salivare în digestia amidonului este mare la nou-născuți, deoarece la ei secreția amilazei pancreatice este mult redusă, ca și la pacienții cu pancreatită cronică în legătură cu scăderea debitului amilazei pancreatice. La maturi amilaza salivară deține un rol de pregătire preliminară a amidonului pentru etapele următoare ale digestiei.

Amilaza pancreatică, enzimă cu activitate hidrolitică maximă în digestia macromoleculelor glucidice, acționează asupra legăturilor interioare ale amidonului

și glicogenului, eliberând amiloza și amilopectina. În continuare, amilaza hidrolizează amiloza în maltoză și maltotrioză, și amilopectina în maltoză și maltotrioză, care se absorb cu un cotransport sodiu-glucoză, situat pe marginea în perie a enterocitului. Astfel se realizează o concentrare a glucozei în enterocit.

Unitatea de cotransport al glucozei sau galactozei este cuplată cu dizaharidazele, astfel încât glucoza și galactoza eliberate din dizaharide se absorb imediat prin membrana bazolaterală, proces independent de osmolaritatea din lumen. Fructoza se absoarbe prin difuzie facilitată printr-un canal specific, negăsindu-se niciodată în competiție cu glucoza și galactoza.

Glucoza, galactoza și fructoza captate în enterocit sunt eliberate în capilarele sistemului portal.

Digestia și absorbția proteinelor se efectuează prin digestia luminală, care începe în stomac sub acțiunea pepsinei, acționează la nivelul legăturilor peptidice între aminoacizii aromatici. Valoarea digestiei gastrice este neînsemnată, eliberând maximum 15% din aminoacizii ingerați. Prin aceasta se lămurește faptul că persoanele cu aclorhidrie sau rezecție gastrică nu suferă de maldigestie proteică.

Digestia intestinală a proteinelor are loc sub acțiunea proteazelor pancreatice în câteva etape bine delimitate: secreția pancreasului exocrin, digestia intraluminală a proteinelor, din care rezultă 30% aminoacizi și 70% oligopeptide, compuse din 2-6 aminoacizi, digestia membranară la nivelul "marginii în perie" a dipeptidelor, tripeptidelor și oligopeptidelor rezultate din digestia intraluminală.

Absorbția aminoacizilor în enterocit se face prin membrana apicală prin difuziune simplă, difuziune facilitată și prin mecanismul mediat prin „cărăuși”, de regulă Na^+ . Transportorii cuplați cu Na^+ sunt în număr de cinci și sunt foarte specializați pentru aminoacizii neutri, bazici și acizi.

Absorbția di- și tripeptidelor se face printr-un transport specializat, prin cuplarea cu transportul H^+ . Aminoacizii, di- și tripeptidele asigură necesitățile plastice ale enterocitului.

Di- și tripeptidele captate în enterocit sunt supuse hidrolizei în spațiul citosolic, în care există o tripeptidază și două dipeptidaze. Tripeptidaza scindează dipeptidul într-un aminoacid și un dipeptid, iar aminodipeptidaza hidrolizează dipeptidele, eliberând doi aminoacizi. Hidroliza enterocitară a di- și tripeptidelor desăvârșește digestia proteinelor, transformându-le în aminoacizi.

O parte din peptide evită digestia prin peptidazele citozolice și trec în circulația portală ca peptide intacte. Ficatul și mușchii scheletici le hidrolizează prin peptid-

hidrolazele ce se află în membrana lor celulară, dar nu au sistem de transport intracelular. Aminoacizii sunt apoi eliberați în circulația sistemică.

Aminoacizii absorbiți în enterocit și cei proveniți din hidroliza intraenterocitară a di- și tripeptidelor pot fi eliberați în afara enterocitului și prin capilarele din corionul mucoasei intestinale ajung în circulația portală, sau pot fi utilizați în sinteza de proteine și ca sursă de energie pentru enterocit, care posedă astfel de capacități.

În perioada digestivă aceste necesități se satisfac din aminoacizi absorbiți. În perioadele interdigestive enterocitul captează din sângele capilar aminoacizii necesari, care au transportori specifici aflați în membrana laterobazală cuplați cu Na^+ .

Principala sursă de energie pentru enterocit este glutamina captată de enterocit în cantități mari. Glutamina este aminoacidul de bază, folosit ca sursă de energie de toate țesuturile cu capacitate de proliferare rapidă, cum ar fi enterocitele și limfocitele. În perioadele interdigestive glutamina este captată pe membrana bazolaterală de un transportor de N cuplat cu Na^+ .

Digestia lipidelor are anumite particularități. Scindarea moleculelor hidrofobe de lipide necesită transformări fizico-chimice anterior atacului enzimatic: emulsionarea - transformarea lipidelor în picături foarte mici cu o suprafață totală extrem de mare, ceea ce accelerează scindarea și micelizarea - formarea de agregate cu substanțele amfipatice (acizii biliari) cu suprafața externă hidro filă, care se amestecă ușor cu apa.

În cavitatea bucală lipidele se află în faza uleioasă, în formă de picături mari nonemulsionate. În procesul masticației și amestecului cu salivă are loc emulsionarea parțială a picăturilor de grăsime. Picătura de grăsime emulsionată are la interfața cu mediul apos un strat monolamelar de lecitină și colesterol cu trigliceridele în interiorul veziculei. Trigliceridele sunt atacate de către lipaza linguală secretată de glandele seroase. Lipaza linguală, spre deosebire de lipaza pancreatică, este activă și în mediul acid, continuându-și acțiunea sa lipolitică și după ce bolul alimentar ajunge în stomac. Lipaza linguală hidrolizează trigliceridele cu lanț mediu, transformându-le în digliceride și acizi grași, care intră în componența picăturilor emulsionate. La nou-născuți în primul an de viață, la care lipaza pancreatică practic este inactivă, lipaza linguală digeră 40-50% din grăsimile ingerate. Valoarea funcțională a lipazei linguale la adult este minimă, ea poate chiar și să lipsească fără consecințe maldigestive.

În stomac, trigliceridele sunt scindate sub acțiunea lipazei gastrice, secretate de către celulele fundice principale. În rezultat, trigliceridele se hidrolizează, eliberând din fiecare moleculă de trigliceridă o moleculă de acid gras neionizat și o moleculă de diglicerid, care vor intra în structura picăturii de grăsime. Valoarea funcțională a digestiei lipidelor în stomac la adulți este neînsemnată, în timp ce la nou-născuți este destul de mare.

În duoden, digestia lipidelor este efectuată de acizii biliari și enzimele lipolitice pancreatice.

Absorbția lipidelor prin mucoasa intestinală are loc în trei etape: captarea produșilor de digestie lipidică din lumen de către membrana apicală a enterocitelor și pătrunderea lor în interiorul enterocitelor; resinteza trigliceridelor, asamblarea lipoproteinelor și livrarea lor în circulație. Micelele complexe formate din acizi biliari, lecitină, colesterol, acizi grași, lisolecitină și monogliceride penetrează membrana apicală a enterocitului, iar acizii grași liberi sunt captați de membrana apicală a enterocitului. Captarea propriuzisă se face pentru acizii grași cu lanț lung, cu ajutorul unor receptori - proteine din membrana microvilară.

Maldigestia dizaharidelor

Maldigestia lactozei este cea mai frecventă și se întâlnește sub două forme - congenitală și dobândită.

Dereglarea congenitală a sintezei de lactază se manifestă imediat după naștere, la câteva ore după alăptare, prin diaree. Diareea persistentă conduce la deshidratare, tulburări hidroelectrolitice, pierderea în greutate. În altă formă, transmisă autozomal dominant, activitatea lactazei diminuează, începând de la 5 ani la populația de culoare, iar la europeni - la adolescenți și adulți.

Toate afecțiunile mucoasei intestinale, fie prin leziuni enterocitare sau reducerea suprafeței de absorbție, sunt însoțite de maldigestia dizaharidazelor. Gastroenteritele infecțioase acute se manifestă prin malabsorbția dizaharidelor și diaree, care începe la 1-2 ore după consumul de alimente bogate în lactoză.

Maldigestia amidonului este întâlnită predominant la consumul amidonului cu digestibilitate redusă. Din amidonul ingerat, 2-20% nu este scindat chiar și în condițiile unei secreții normale de amilază salivară și pancreatică. Puțin se supune digestiei amidonul din fasolea uscată (21%), cartofi (8,5%), pâine albă (7,3%), porumb (6,6%), pe când amidonul din orez se supune digestiei și absorbției în proporție de 99%.

Deficiența izolată de amilază pancreatică este o formă congenitală. Ea trebuie deosebită de întârzierea sintezei amilazei pancreatice în primul an de viață. Criteriul de diagnostic al deficitului de amilază pancreatică este concentrația scăzută de amilază în suc duodenal la adulți.

Maldigestia dizaharidelor are drept consecință acumularea și creșterea concentrației lor în lumenul intestinului subțire, ceea ce conduce la creșterea osmolarității conținutului intestinal și extravazarea lichidului intravascular în lumen. Astfel, în lumenul intestinal se acumulează un conținut bogat de dizaharide nedigerate și o cantitate mare de apă și electroliți. Concentrația de Na^+ este de 100 mEq/l, iar cea de Cl ajunge la 80 mEq/l. Deci, o cantitate mare de lichide va trece prin valva ileocecală și va ajunge în colon. Capacitatea absorbtivă a colonului fiind limitată, apare sindromul diareic.

Maldigestia *congenitală* a proteinelor este o consecință a insuficienței enzimelor proteolitice pancreatice. Absența izolată de enzime proteolitice dereglează digestia intraluminală a proteinelor, care se manifestă prin subdezvoltarea fizică, hipoproteinemie, edeme și anemie.

Maldigestia *dobândită* a proteinelor prin deficiența enzimelor proteolitice pancreatice se întâlnește în pancreatita cronică. Se manifestă din momentul în care debitul de enzime scade sub 10-15%. Insuficiența de proteaze pancreatice se poate produce și prin lipsa de stimuli hormonali - insuficiența de secretină și pancreozimină instalată în leziunile enterale, procese inflamatorii și în enteropatia glutenică. O cauză a maldigestiei proteice poate fi inactivarea intraluminală a enzimelor proteolitice de conținutul gastric acid (sindromul Zollinger-Ellison), enterite cu scăderea proteazelor din „marginea în perie”, în sindromul de "intestin scurt", în deficitul peptidazelor enterocitare citoplasmatic.

Maldigestia lipidelor poate fi cauzată de numeroși factori: - insuficiența secreției și circulației acizilor biliari (dereglarea ciclului enterohepatic);

- pierderea excesivă din intestin a acizilor biliari, care depășește capacitatea sintetică a hepatocitelor, inactivarea fizică și chimică a acizilor biliari (de exemplu, în condiții acide), transformarea lor în derivați nonabsorbabili și pierderea excesivă a acestora, tranzitul intestinal accelerat reduce absorbția lor;
- insuficiența pancreatică exocrină cu insuficiența enzimelor lipolitice (lipsa pancreoziminei și secretinei);
- insuficiența de enterochinază și imposibilitatea activării proenzimelor lipolitice;

- litiază pancreatică, tumora canalului Wirsung sau a capului pancreasului și blocul scurgerii sucului pancreatic în duoden.

Malabsorbția intestinală (sindromul de malabsorbție, SM) reprezintă totalitatea alterărilor digestiei intraluminale și parietale, a captării și transportului enterocitar și livrării în circulația sanguină sau limfatică a unuia sau mai multor produse rezultate din digestia intestinală a nutrienților, mineralelor și vitaminelor. Poate fi:

a) primară (congenitală) - se manifestă în copilărie; b) secundară (dobândită) - consecință a afecțiunilor intestinale, pancreatice, hepatice și altor organe. De menționat că malabsorbția poate fi atât "pură", cât și consecutivă maldigestiei, fără alterări propriu-zise ale absorbției.

Dereglarea izolată a absorbției se întâlnește în enteropatie ischemică, infarct intestinal, enterite acute și cronice, atrofia mucoasei intestinale și scăderea suprafeței absorbtive, boala Chron concomitent cu afectarea duodenului sau jejunului, rezecție intestinală (sindrom de ansă scurtă), alterări motorii intestinale ce reduc timpul de contact al chimului alimentar cu mucoasa absorbtivă, obstrucția căilor limfatice intestinale.

Malabsorbția poate fi selectivă (pentru un nutrient) sau totală

Malabsorbția monozaharidelor, de regulă, este de origine congenitală. Pe lângă malabsorbția celor trei monoze (glucoza, galactoza, fructoza), poate fi întâlnită și malabsorbția sorbitolului.

Malabsorbția glucozei și galactozei este de origine congenitală, transmisă autosomal recesiv și constă în anomalia sau lipsa sistemului de cotransport corelat glucoză-galactoză-sodiu. Din punct de vedere histopatologic, mucoasa intestinală este normală, activitatea dizaharidazelor din "marginea în perie" este normală, absorbția fructozei la fel nu este afectată. Nou-născutul cu atare patologie prezintă o diaree severă în prima săptămână de viață și tulburări hidroelectrolitice. Ameliorarea se produce imediat după ce este scos laptele din dietă, concomitent cu introducerea unui regim alimentar pe bază de fructoză, fără glucoză și galactoză.

Malabsorbția fructozei, care rezultă din digestia zaharozei sau este ingerată în formă liberă cu fructele, conduce la acumularea acesteia în intestin, la creșterea osmolarității conținutului intestinal, la reținerea lichidului manifestate prin diaree osmotică, intensificarea proceselor de fermentare în prezența microflorei manifestate prin balonări intestinale.

Malabsorbția aminoacizilor, de obicei, nu provoacă denutriție, deoarece absorbția și hidroliza di- și tripeptidelor în enterocite aprovizionează organismul cu cantitatea necesară de aminoacizi.

Malabsorbția selectivă de aminoacizi (blocarea absorbției alaninei, serinei, asparaginei, glutaminei, valinei, leucinei, isoleucinei, fenil-alaninei, tirozinei, histidinei, citrulinei) se manifestă prin semne generale, nespecifice—aminoacidurie marcată, leziuni cutanate asemănătoare pelagrei, encefalopatie în legătură cu absorbția produșilor toxici formați prin digestie microbiană a aminoacizilor neabsorbiți. Malabsorbția fiecărui aminoacid are și manifestări specifice. Astfel, malabsorbția triptofanului se caracterizează prin întârzierea în creștere, colorare în albastru a scutecelor, hiper calciemie, malabsorbția metioninei - prin convulsii, malabsorbția cisteinei, lisinei, argininei și omitinei - prin cistinurie și nefrolitiază.

Malabsorbția lipidelor reprezintă dereglarea transportului produșilor de lipoliză de pe membrana apicală a enterocitului spre reticulul endoplasmatic neted, unde are loc resinteza trigliceridelor, a lecitinei și esterificarea colesterolului și pot fi stopate sau diminuate în lipsa transportorilor proteici, ceea ce dereglează procesul de asamblare a lipoproteinelor. Alterările livrării lipidelor în circulația limfatică, polihipovitaminoze, osteoporoza și osteomalacia, anemia megaloblastică și feriprivă, modificările distrofice ale tegumentelor și unghiilor, edemele hipooncotice, atrofia musculară și insuficiența poliglandulară reprezintă manifestările comune ale acestei patologii.

Sindromul maldigestie și malabsorbție intestinală - SMMI

SMMI reprezintă expresia complexă a alterărilor funcționale intestinale, consecință a interdependenței diverselor funcții și procese digestive.

SMMI survine la tulburarea în parte sau concomitentă a digestiei cavitare intestinale, a digestiei parietale și absorbției substanțelor nutritive la nivelul peretelui intestinal.

1. Tulburarea digestiei cavitare intestinale survine în următoarele situații:

- a) concomitent modificărilor funcțiilor motorii și secretorii ale stomacului, ce nu permit o pregătire corespunzătoare a chimului gastric și nu asigură condiții duodeno-jejunale de sterilitate relativă. Asemenea circumstanțe se întâlnesc la stomacul operat (îndeosebi, rezecții cu anastomoze gastrojejunale), gastrite atrofice, atrofie gastrică, sindromul Zollinger-Ellison, tumori gastrice;

- b) în insuficiența enzimatică pancreatică cu alterări în digestia lipidelor, proteinelor, glucidelor;
- c) la reducerea pool-ului general de acizi biliari, care conduce la tulburarea procesului de micelizare a grăsimilor. Această situație poate fi întâlnită în colestază intra- sau extrahepatică (obstacol mecanic), ciroze hepatice (deficit de sinteză a acizilor biliari), afecțiuni ale ileului terminal, unde se absorb acizii biliari în mod normal, rezecția ileonului-sindromul de intestin scurt cu malabsorbția acizilor biliari, disbioza intestinală, care provoacă deconjugarea și hidroliza sărurilor biliare până la compuși, care nu se supun absorbției.

2. Dereglarea funcțiilor de digestie parietală survine în următoarele cazuri:

- a) în afecțiunile mucoasei intestinale, care limitează parțial sau global procesele digestive (enteropatii bacteriene, alergice, parazitare, medicamentoase (antibiotice, etanolică etc.), asociate, de obicei, cu leziuni pancreatice și hepatice;
- b) în enzimopatiile ereditare cu maldigestie și malabsorbție globală sau selectivă de hidrocarburi, aminoacizi, grăsimi, vitamine, electroliți și minerale;
- c) malformații anatomice;
- d) tranzit intestinal accelerat.

3. Dereglarea absorbției intestinale și transportului normal al substanțelor absorbite în circulația limfatică și venoasă se întâlnește:

- a) în afecțiuni intestinale și extraintestinale (boala Crohn, limfoame, cancer, polipi, enteropatia alergică, jejunoileitele ulcerative sau erozive, sprue, sindromul de ansă oarbă, enterita medicamentoasă).

Alterările motilității intestinului subțire

Scăderea peristaltismului intestinal este un fenomen frecvent în cursul alterărilor funcționale ale intestinului. Aceasta apare în legătură cu lipsa sau acțiunea insuficientă a factorilor mecanici și chimici, care întrețin peristaltismul normal. Scăderea peristaltismului apare în urma tulburărilor neurogene, de exemplu, în cazul scăderii excitabilității aparatului receptor al intestinului, precum și în procesele inflamatorii (mai ales, cu caracter cronic).

Atonia intestinală se manifestă clinic prin reținerea tranzitului intestinal-chimostază, intensificarea absorbției intestinale concomitent cu formarea unui

conținut intestinal semiuscă, care la un tranzit foarte redus poate provoca ocluzii (ileus).

Ocluziile intestinale sunt provocate de afectarea primară a motilității intestinale, obturarea lumenului intestinal, alterări ale macro- și microcirculației intestinale, tulburarea secreției și absorbției intestinale cu acumulare de lichide și gaze în lumenul ansei intestinale ocluzionate, blocul chirurgical, tumoral sau cu cicatrice. Aceste cauze provoacă distensia intestinală cu acumulări intraluminale de gaze, fluido-ionice, bilanț hidroelectrolitic negativ cu hipoosmie extracelulară, tulburări acido-bazice, creșterea presiunii mecanice intraluminale, sechestrări lichidiene extravasculare. Din efectele generale fac parte hipovolemia policitemică, hemoconcentrația, deshidratarea, toxemia, șocul toxicoseptic.

Creșterea presiunii intraluminale până la valori peste 20 - 40 cm col. de apă (normal 2 - 4 cm apă) provoacă compresia patului vascular arteriolo- capilaro-venular cu alterări microcirculatorii și ischemice în peretele intestinal, care agravează cu mult consecințele ocluziei.

Durerea este un alt element fiziopatologic ce antrenează o serie de fenomene, care în final contribuie la apariția șocului. Sindromul dureros este continuu, violent și deosebit de pronunțat în caz de strangulare și infarct enteromezenteric, manifestat prin abdomen acut.

Intensificarea peristaltismului se produce în urma diferitelor procese inflamatorii din mucoasa intestinală, precum și în urma excitațiilor mecanice sau chimice, provocate de alimentele grosiere, incomplet digerate, de produsele de dezintegrare, de substanțe toxice. Deseori alterările motorii apar în urma perturbării funcției sistemului nervos și a sistemului endocrin. Astfel, intensificarea peristaltismului se constată în cazul unor emoții puternice, sentimente de groază. Undele de contracții străbat pilorul și duodenul și se propagă spre intestinul gros.

Intensificarea peristaltismului accelerează deplasarea conținutului intestinal pe traseul intestinului subțire, reduce digestia și resorbția, accelerează evacuarea chimului în intestinul gros, unde se creează hiperosmolaritate cu filtrația abundentă a lichidului intravascular și ca rezultat survine diareea. Diareea este provocată direct prin intensificarea peristaltismului intestinului gros de excitanții proveniți din chimusul nedigerat. Prezența nutrienților în conținutul intestinului gros intensifică procesele de fermentație și de putrefacție, iar produsele acestora (indolul, scatolul, fenolul, amoniacul, metanul, hidrogenul sulfurat), concomitent cu agenții infecțioși și toxinele bacteriene, produc intoxicația gastrointestinală.