

Εικόνα 1-2 Η σχέση ανάμεσα σε φυσιολογικά κύτταρα, προσαρμοσθέντα κύτταρα που έχουν υποστεί αναστρέψιμη βλάβη και νεκρά κύτταρα του μυοκαρδίου. Ο τύπος της κυτταρικής προσαρμογής, στη συγκεκριμένη περίπτωση, αφορά σε υπερτροφία και ο τύπος της αναστρέψιμης βλάβης είναι η ισχαιμία, ενώ η μη αναστρέψιμη βλάβη αφορά σε ισχαιμική πηκτική νέκρωση. Στο παράδειγμα της υπερτροφίας του μυοκαρδίου (κάτω αριστερά), το πάχος του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας είναι μεγαλύτερο από 2 cm (φυσιολογικά 1–1,5 cm). Το μυοκάρδιο που έχει υποστεί αναστρέψιμη βλάβη παρουσιάζει μόνο λειτουργικές διαταραχές, χωρίς μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές αλλοιώσεις, ή παρουσιάζει αναστρέψιμες αλλοιώσεις, όπως κυτταρικό οίδημα και λιπώδη αλλαγή (απεικονίζονται εδώ). Στο παρασκεύασμα που παρουσιάζει νέκρωση (κάτω δεξιά), η διατοίχωματική ανοιχτόχρωμη περιοχή στο προσθιοπλάγιο τμήμα της αριστεράς κοιλίας αντιπροσωπεύει οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Και οι τρεις αυτές εγκάρσιες διατομές του μυοκαρδίου έχουν χρωσθεί με χλωριούχο τριφαινυλτετραζόλιο, ένα ενζυμικό υπόστρωμα που χρωματίζει βαθύ ερυθρό το βιώσιμο μυοκάρδιο. Η μη πρόσληψη της χρωστικής οφείλεται σε διαρροή του ενζύμου μετά από κυτταρικό θάνατο.

Υπερτροφία

Υπερτροφία είναι η αύξηση του μεγέθους των κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του αντίστοιχου οργάνου. Αντιθέτως, η υπερπλασία (περιγράφεται στη συνέχεια) χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των κυττάρων, λόγω πολλαπλασιασμού των διαφοροποιημένων κυττάρων και αντικατάσταση από αρχέγονα κύτταρα του ιστού. Με άλλα λόγια, στην αληθινή υπερτροφία δεν παρατηρείται παραγωγή νέων κυττάρων, παρά μόνο αύξηση του μεγέθους των ήδη υπαρχόντων λόγω αυξημένης ποσότητας δομικών πρωτεϊνών και κυτταρικών οργανιδίων. Η υπερπλασία αποτελεί απάντηση προσαρμογής κυττάρων ικανών να πολλαπλασιάζονται με μιτωτική διαίρεση, ενώ η υπερτροφία παρατηρείται σε κύτταρα που έχουν περιορισμένη δυνατότητα διαίρεσης. Η υπερτροφία και η υπερπλασία μπορούν να συμβούν ταυτόχρονα και προφανώς δημιουργούν μεγαλύτερο μεγέθος (υπερτροφικά) όργανα.

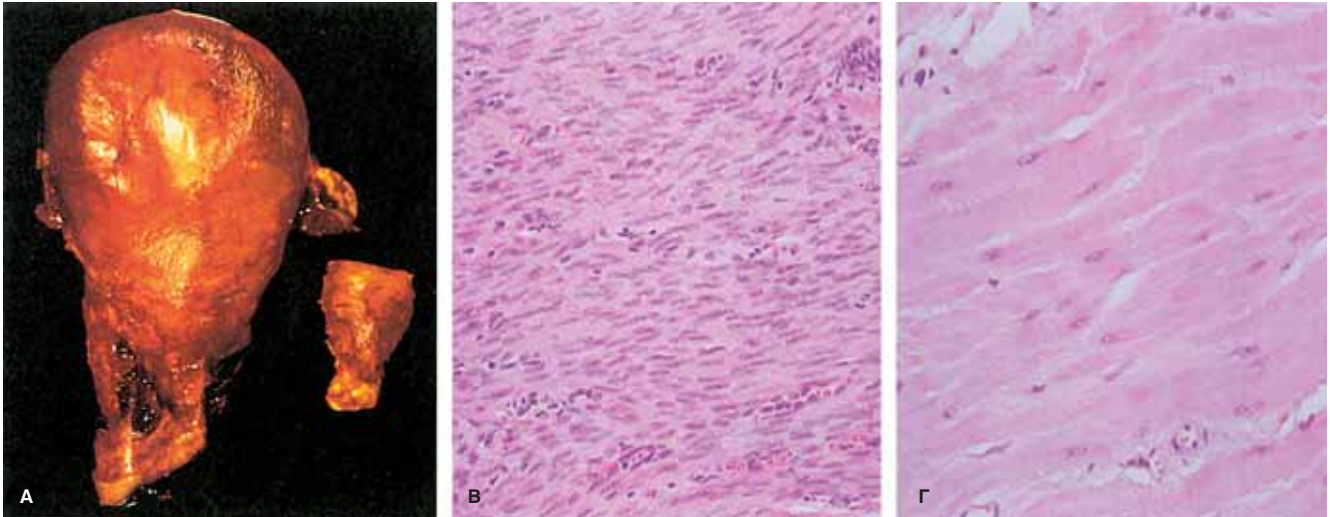
Η υπερτροφία μπορεί να είναι φυσιολογική ή παθολογική, προκαλείται δε από αυξημένες λειτουργικές απαιτήσεις ή από την επίδραση αυξητικού παράγοντα ή ορμονικής διέγερσης.

- Η φυσιολογική διόγκωση της μήτρας κατά την κύηση είναι συνέπεια της υπερτροφίας και της υπερπλασίας των λείων μυϊκών κυττάρων που προκαλούν τα οιστρογόνα (Εικόνα 1–3). Αντιθέτως, λόγω αυξημένου φορτίου, τα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα τόσο των σκελετικών μυών όσο και της καρδιάς μπορούν να υποστούν μόνο

υπερτροφία, δεδομένου ότι τα ώριμα μυϊκά κύτταρα έχουν περιορισμένη ικανότητα διαίρεσης. Έτσι, το σμιλεμένο σώμα του έντονα αθλούμενου αριβαριστά οφείλεται στην υπερτροφία των σκελετικών μυών.

- Ένα παράδειγμα παθολογικής κυτταρικής υπερτροφίας είναι η διόγκωση της καρδιάς σε ασθενείς με υπέρταση ή βλάβη της αορτικής βαλβίδας (Εικόνα 1–2).

Οι μηχανισμοί που προκαλούν υπερτροφία της καρδιάς περιλαμβάνουν δύο τουλάχιστον τύπους ερεθισμάτων: *μηχανικά ερεθίσματα*, όπως η διάταση, και *τροφικά ερεθίσματα*, τα οποία κατά κανόνα είναι διαλυτοί μεσολαβητές που διεγείρουν την κυτταρική αύξηση, όπως αυξητικοί παράγοντες και αδρενεργικές ορμόνες. Τα ερεθίσματα αυτά ενεργοποιούν οδούς μεταγωγής σημάτων, οι οποίες οδηγούν στην επαγωγή μιας σειράς γονιδίων, που διεγείρουν τη σύνθεση πολυάριθμων κυτταρικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων αυξητικών παραγόντων και δομικών πρωτεϊνών. Αποτέλεσμα αυτών είναι η αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών και μυοϊνιδίων ανά κύτταρο, η οποία αυξάνει την ισχύ που παράγεται με κάθε συστολή, καθιστώντας το κύτταρο ικανό να αντεπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις έργου. Μπορεί, επίσης, να σημειωθεί μεταστροφή των συστατικών πρωτεϊνών από τις μορφές του ενήλικου σε εμβρυϊκές ή νεογνικές μορφές. Για παράδειγμα, κατά τη μυϊκή υπερτροφία, η α μορφή της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης αντικαθίσταται από τη β μορφή της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης, η οποία συστέλλεται με βραδύτερο και, ενεργειακά, οικονομικότερο ρυθμό.



Εικόνα 1-3 Φυσιολογική υπερτροφία της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης. **A.** Μακροσκοπική εικόνα φυσιολογικής (δεξιά) και κυοφορούσας (αριστερά) μήτρας, η οποία αφαιρέθηκε λόγω αιμορραγίας μετά τον τοκετό. **B.** Μικρά, ατρακτοειδή, λεία μυϊκά κύτταρα φυσιολογικής μήτρας. Σύγκριση με τα διογκωμένα, υπερτροφικά λεία μυϊκά κύτταρα κυοφορούσας μήτρας της εικόνας **Γ** (**B** και **Γ**, ίδια μεγέθυνση).

Όποιοι, όμως, και αν είναι οι ακριβείς μηχανισμοί της υπερτροφίας, υπάρχει κάποιο όριο, πέρα από το οποίο η αύξηση της μάζας του μυός δεν μπορεί πλέον να αντισταθμίσει το αυξημένο φορτίο. Όταν πρόκειται για την καρδιά, τα κύτταρα του μυοκαρδίου εμφανίζουν διάφορες «εκφυλιστικές» αλλοιώσεις, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι ο κατακερματισμός και η απώλεια των συστατικών μυοϊνιδίων. Οι παράγοντες που περιορίζουν τη συνεχιζόμενη υπερτροφία και προκαλούν αλλοιώσεις υποστροφής δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Μπορεί να οφείλονται στα πεπερασμένα όρια της αγγείωσης για την επαρκή παροχή αίματος στις διογκωμένες μυϊκές ίνες ή των μιτοχονδρίων στην παροχή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) ή, τέλος, των μηχανισμών βιοσύνθεσης για την παροχή συστατικών πρωτεϊνών ή άλλων στοιχείων του κυτταροσκελετού. Το τελικό αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι η διάταση των κοιλιών και, τελικά, η καρδιακή ανεπάρκεια, δηλαδή μια αλληλουχία συνεπειών που απεικονίζει τον τρόπο που η προσαρμογή στα επιβλαβή ερεθίσματα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική, λειτουργικά, κυτταρική βλάβη, εάν δεν αρθούν τα ερεθίσματα αυτά.

Υπερπλασία

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, υπερπλασία παρατηρείται όταν ο ιστός περιλαμβάνει κυτταρικούς πληθυσμούς ικανούς να αναπαράγονται. Μπορεί να συνδυάζεται με υπερτροφία, συχνά, ως απάντηση στο ίδιο ερέθισμα.

Η υπερπλασία μπορεί να είναι φυσιολογική ή παθολογική. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, η κυτταρική υπερπλασία διεγείρεται από αυξητικούς παράγοντες που παράγονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους.

- Οι δύο τύποι φυσιολογικής υπερπλασίας είναι (1) η ορμονική υπερπλασία, όπως είναι η υπερπλασία του αδενικού επιθηλίου του γυναικείου μαστού κατά την εφηβεία και την κύηση και (2) η αντιρροπιστική υπερπλασία, δηλαδή η υπερπλασία του ιστού που παραμένει μετά από την αφαίρεση ή την απώλεια μέρους ενός οργάνου. Για παράδειγμα, όταν αφαιρείται τμήμα του ήπατος, η μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων που απομένουν

αρχίζει μόλις 12 ώρες μετά, αποκαθιστώντας σταδιακά το φυσιολογικό βάρος του ήπατος. Τα ερεθίσματα για την υπερπλασία σε αυτήν την περίπτωση είναι πολυπεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες, ορισμένοι από τους οποίους παράγονται από τα εναπομείναντα ηπατοκύτταρα, καθώς και από μη παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος (Κεφάλαιο 2). Μετά από την αποκατάσταση της μάζας του ήπατος, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων «διακόπτεται» με τη δράση διαφόρων αναστολέων της ανάπτυξης.

- Οι περισσότερες μορφές παθολογικής υπερπλασίας προκαλούνται από υπέρμετρη διέγερση μέσω ορμονικών ή αυξητικών παραγόντων. Για παράδειγμα, μετά από φυσιολογική έμμηνο ρύση παρατηρείται εκρηκτική αύξηση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου, η οποία φυσιολογικά τελεί υπό τον αυστηρό έλεγχο, αφενός, της διεγερτικής δράσης των ορμονών της υπόφυσης και των οιστρογόνων των ωοθηκών και, αφετέρου, της ανασταλτικής δράσης της προγεστερόνης. Ωστόσο, εάν η ισορροπία μεταξύ των οιστρογόνων και της προγεστερόνης διαταραχθεί, προκαλείται υπερπλασία του ενδομητρίου, η οποία αποτελεί συχνό αίτιο παθολογικής εμμηνορρυσίας. Η υπερπλασία αποτελεί, επίσης, σημαντικό μηχανισμό απάντησης των κυττάρων του συνδετικού ιστού κατά τη διαδικασία της επώλωσης των τραυμάτων, όπου παρατηρείται πολλαπλασιασμός αιμοφόρων αγγείων και ινοβλαστών, με σκοπό την αποκατάσταση της βλάβης (Κεφάλαιο 2). Στη διεργασία αυτή, οι αυξητικοί παράγοντες παράγονται από τα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) ως απάντηση στη βλάβη, καθώς και από κύτταρα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η διέγερση μέσω αυξητικών παραγόντων εμπλέκεται, επίσης, στην υπερπλασία που σχετίζεται με ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις. Για παράδειγμα, οι ιοί των θηλωμάτων προκαλούν ακροχορδώνες του δέρματος (μυρμηκίες) και βλάβες στους βλεννογόνους, αποτελούμενες από μάζες υπερπλαστικού επιθηλίου. Στην περίπτωση αυτή, οι αυξητικοί παράγοντες μπορεί να κωδικοποιούνται από γονίδια του ιού ή από γονίδια των μολυσμένων κυττάρων του ξενιστή.

την υδρόλυση του ενδοκυττάριου γλυκογόνου. Τα σημαντικότερα αίτια εξάντλησης των αποθεμάτων ATP είναι η μειωμένη τροφοδότηση με οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες, η μιτοχονδριακή βλάβη και η δράση ορισμένων τοξικών ουσιών (π.χ. υδροκυάνιο). Οι ιστοί που διαθέτουν αυξημένη ικανότητα γλυκόλυσης (π.χ. το ήπαρ) μπορούν να αντεπεξέρχονται καλύτερα στην έλλειψη οξυγόνου και στη μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση απ' ό,τι οι ιστοί με περιορισμένη δυνατότητα γλυκόλυσης (π.χ. ο εγκέφαλος). Οι φωσφορικές ενώσεις υψηλής ενέργειας, όπως η ATP, είναι απαραίτητες για όλες σχεδόν τις διαδικασίες σύνθεσης και αποδόμησης, συμπεριλαμβανομένης της μεταφοράς διά μέσου της μεμβράνης, της πρωτεϊνολύσης, της λιπογένεσης και των αντιδράσεων ακετυλίωσης-αποακετυλίωσης, που είναι απαραίτητες για την ανακύκλωση των φωσfolιπιδίων. Εκτιμάται ότι τα κύτταρα ενός υγιούς ατόμου καταναλώνουν συνολικά 50–75 kg ATP κάθε ημέρα!

Η σημαντική μείωση της ATP έχει εκτεταμένες επιπτώσεις σε πολλά κριτικής σημασίας κυτταρικά συστήματα (Εικόνα 1-15):

- Η δραστηριότητα της εξαρτώμενης από ATP αντλίας νατρίου της κυτταρικής μεμβράνης περιορίζεται, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ενδοκυττάριου νατρίου και εκροή καλίου στον εξωκυττάριο χώρο. Το καθαρό κέρδος των διαλυτών συνοδεύεται από ισοοσμωτικό κέρδος σε ύδωρ, προκαλώντας διόγκωση του κυττάρου και διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου.
- Σε μία προσπάθεια να διατηρηθούν οι πηγές ενέργειας του κυττάρου, αναπτύσσεται αντιρροπιστική αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης. Κατά συνέπεια, τα αποθέματα ενδοκυττάριου γλυκογόνου εξαντλούνται ταχύτατα και συσσωρεύεται γαλακτικό οξύ, που προκαλεί

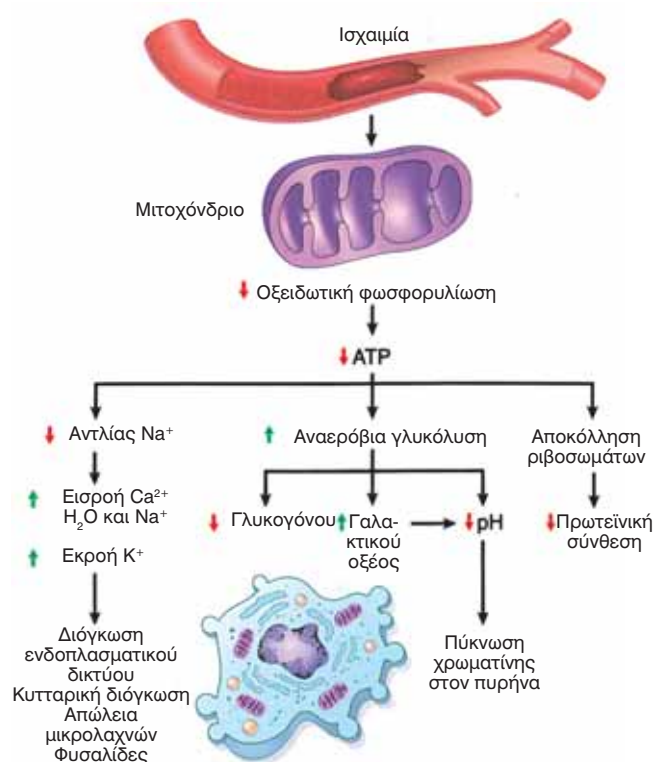
πτώση του ενδοκυττάριου pH και μείωση της δραστηριότητας πολλών κυτταρικών ενζύμων.

- Η ανεπάρκεια της εξαρτώμενης από ATP αντλίας Ca^{2+} οδηγεί σε εισροή Ca^{2+} με βλαπτική επίδραση σε πολλά κυτταρικά στοιχεία, όπως περιγράφεται παρακάτω.
- Η παρατεταμένη ή επιδεινούμενη μείωση των αποθεμάτων ATP προκαλεί δομική αποδιοργάνωση της συσκευής της πρωτεϊνολύσης, που εκδηλώνεται ως αποκόλληση των ριβοσωμάτων από το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και διάσπαση των πολυσωματίων σε μονοσωμάτια, με επακόλουθο τον περιορισμό της πρωτεϊνολύσης. Τελικά, επέρχεται μη αναστρέψιμη βλάβη στις μεμβράνες των μιτοχονδρίων και των λυσοσωμάτων και το κύτταρο υφίσταται νέκρωση.

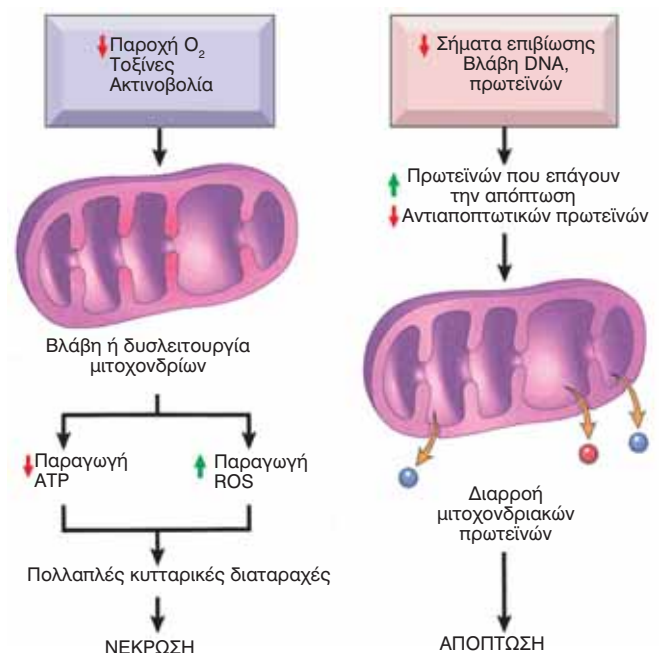
Βλάβη και δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Τα μιτοχόνδρια μπορεί να θεωρηθούν ως «μικρά εργοστάσια» που τροφοδοτούν το κύτταρο με την απαραίτητη ενέργεια για τη διατήρηση της ζωής με τη μορφή της ATP. Ως εκ τούτου, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική βλάβη και στον θάνατο του κυττάρου (Εικόνα 1-16). Τα μιτοχόνδρια είναι ευαίσθητα σε πολλών ειδών βλαπτικά ερεθίσματα, όπως υποξία, χημικές τοξικές ουσίες και ακτινοβολία. Η μιτοχονδριακή βλάβη μπορεί να επιφέρει αρκετές βιοχημικές ανωμαλίες:

- Η απουσία οξειδωτικής φωσφορυλίωσης οδηγεί σε προοδευτική εξάντληση της ATP, με τελικό αποτέλεσμα τη νέκρωση του κυττάρου, όπως περιγράφηκε παραπάνω.
- Η ανώμαλη οξειδωτική φωσφορυλίωση οδηγεί, επίσης, στον σχηματισμό δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου, οι οποίοι ασκούν πολλές φθοροποιούς επιδράσεις, που περιγράφονται παρακάτω.



Εικόνα 1-15 Οι λειτουργικές και μορφολογικές συνέπειες της ελάττωσης της ενδοκυττάριας τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP).



Εικόνα 1-16 Ρόλος των μιτοχονδρίων στην κυτταρική βλάβη και στον κυτταρικό θάνατο. Τα μιτοχόνδρια προσβάλλονται από διάφορα βλαπτικά ερεθίσματα και οι ανωμαλίες τους οδηγούν σε νέκρωση ή απόπτωση. Αυτή η οδός της απόπτωσης περιγράφεται με λεπτομέρειες στο κείμενο. ATP, τριφωσφορική αδενοσίνη- ROS, δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου.

- Η βλάβη των μιτοχονδρίων συχνά συνοδεύεται από τον σχηματισμό ενός διαύλου υψηλής αγωγιμότητας στη μιτοχονδριακή μεμβράνη, ο οποίος ονομάζεται πόρος μεταβολής της μιτοχονδριακής διαπερατότητας. Το άνοιγμα αυτού του διαύλου οδηγεί στην απώλεια του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και σε μεταβολές του pH, διαταράσσοντας περαιτέρω την οξειδωτική φωσφορυλίωση.
- Τα μιτοχόνδρια, επίσης, περιέχουν αρκετές πρωτεΐνες, οι οποίες, όταν απελευθερώνονται μέσα στο κυτταρόπλασμα, ειδοποιούν το κύτταρο ότι υπάρχει κάποια εσωτερική βλάβη και ενεργοποιούν μια οδό απόπτωσης, η οποία συζητείται παρακάτω.

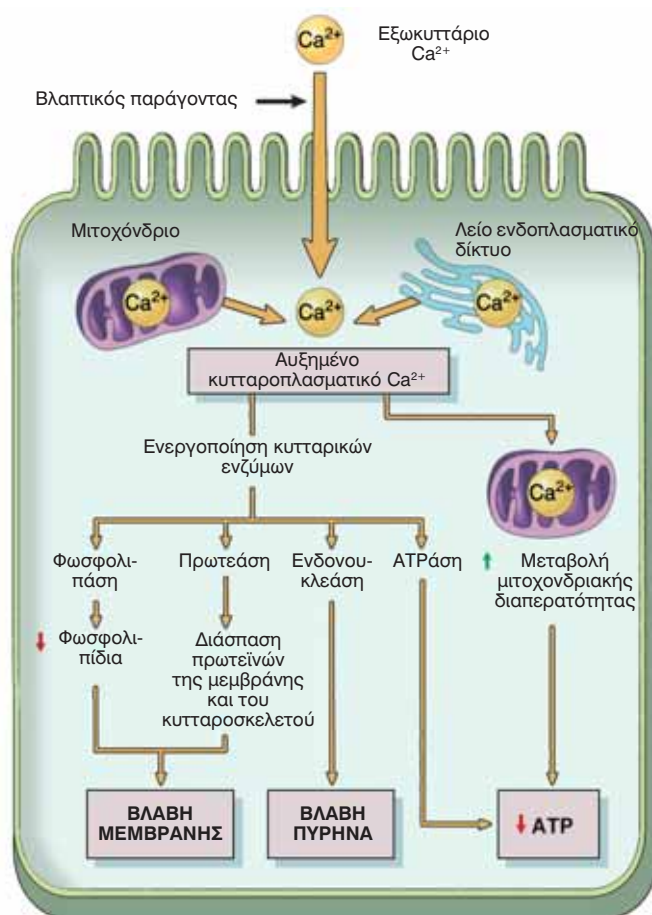
Εισροή ασβεστίου

Η σημασία του Ca^{2+} στην κυτταρική βλάβη επιβεβαιώθηκε, όταν βρέθηκε ότι η εξάντληση του εξωκυττάρου Ca^{2+} επιβραδύνει τον κυτταρικό θάνατο μετά από υποξία ή έκθεση σε μερικές τοξίνες. Φυσιολογικά, το ελεύθερο ασβέστιο στο κυτταρόπλασμα, με τη δράση των εξαρτωμένων από ATP μεταφορέων ασβεστίου, διατηρείται σε συγκεντρώσεις μέχρι και 10.000 φορές μικρότερες των αντίστοιχων του εξωκυττάρου ασβεστίου, καθώς και του ασβεστίου που περιέχεται στα μιτοχόνδρια και στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η ισχαιμία και ορισμένες τοξίνες αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου, αρχικά λόγω της απελευθέρωσης Ca^{2+} από τις ενδοκυττάρια αποθήκες και, στη συνέχεια, λόγω της αυξημένης εισροής διά μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα οδηγεί σε ενεργοποίηση ενζύμων με δυναμικά καταστροφικά αποτελέσματα για το κύτταρο (Εικόνα 1-17). Στα ένζυμα αυτά περιλαμβάνονται φωσφολιπάσες (που προκαλούν βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη), πρωτεάσες (που διασπούν πρωτεΐνες τόσο της μεμβράνης όσο και του κυτταροσκελετού), ενδοουκλεάσες (που είναι υπεύθυνες για τον κατακερματισμό του DNA και της χρωματίνης) και τριφωσφατάσες αδενοσίνης (ATPάσες) (που επιταχύνουν την εξάντληση των αποθεμάτων της ATP). Τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα Ca^{2+} μπορεί, επίσης, να προκαλέσουν απόπτωση, μέσω άμεσης ενεργοποίησης κασπασών και αύξησης της μιτοχονδριακής διαπερατότητας.

Συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικό stress)

Οι ελεύθερες ρίζες είναι χημικές ουσίες με ένα μονήρες ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τροχιά. Πρόκειται για χημικές ουσίες εξαιρετικά ασταθείς, οι οποίες αντιδρούν άμεσα με ανόργανες ή οργανικές χημικές ενώσεις. Όταν παράγονται μέσα σε κύτταρα, επιτίθενται και διασπούν νουκλεϊνικά οξέα, καθώς και διάφορες κυτταρικές πρωτεΐνες και λιπίδια. Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν, επίσης, την έναρξη αυτοκαταλυτικών αντιδράσεων. Μόρια που αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες μετατρέπονται με τη σειρά τους σε ελεύθερες ρίζες, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο διαδοχική επέκταση της αλυσίδας των γεγονότων της κάκωσης.

Δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου είναι ένα είδος ελευθέρων ριζών προερχόμενων από οξυγόνο, των οποίων ο ρόλος στον μηχανισμό της βλάβης έχει τεκμηριωθεί. Η κυτταρική βλάβη, σε πολλές περιπτώσεις, είναι αποτέλεσμα της επίδρασης ελεύθερων ριζών. Αυτές οι περιπτώσεις περιλαμβάνουν την ισχαιμία-επαναιμάτωση (συζητούνται παρακάτω), τη χημική και εξ ακτινοβολίας βλάβη, την τοξικότητα οξυ-



Εικόνα 1-17 Πηγές και συνέπειες αυξημένου κυτταροπλασματικού ασβεστίου κατά την κυτταρική βλάβη. ATP, τριφωσφορική αδενοσίνη, ATPάση, φωσφατάση της τριφωσφορικής αδενοσίνης.

γόνου και άλλων αερίων, τη γήρανση του κυττάρου, τον θάνατο μικροβίων από τα φαγοκύτταρα και την ιστική βλάβη που οφείλεται σε κύτταρα φλεγμονής.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου, οι οποίοι παράγονται μέσω δύο κύριων οδών (Εικόνα 1-18).

- Οι δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου φυσιολογικά παράγονται σε μικρές ποσότητες σε όλα τα κύτταρα κατά τη διάρκεια των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα κατά τη μιτοχονδριακή αναπνοή και την παραγωγή ενέργειας. Με τη διαδικασία αυτή, το μοριακό οξυγόνο υφίσταται διαδοχικές αναγωγές μέσα στα μιτοχόνδρια με την προσθήκη τεσσάρων ηλεκτρονίων, για να παραχθεί ύδωρ. Αυτή η αντίδραση, όμως, είναι ατελής και από τη μερική αναγωγή του οξυγόνου παράγονται μικρές ποσότητες άκρως δραστικών, αλλά βραχύβιων, τοξικών διαμέσων μεταβολιτών, όπως ρίζες υπεροξειδίου (O_2^*), οι οποίες μετατρέπονται σε υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) είτε αυτομάτως είτε με τη δράση του ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση. Το H_2O_2 είναι περισσότερο σταθερό από το O_2^* και μπορεί να διέλθει από βιολογικές μεμβράνες. Επί παρουσίας μετάλλων, όπως ο Fe^{2+} , το H_2O_2 μετατρέπεται στην άκρως αντιδραστική υδροξυλική ρίζα $\cdot OH$ μέσω της αντίδρασης Fenton.
- Δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου παράγονται σε φαγοκυτταρικά λευκοκύτταρα, κυρίως ουδετερόφιλα και

Πίνακας 1-2 Νόσοι που προκαλούνται από εσφαλμένη αναδίπλωση πρωτεϊνών

Νόσος	Υπεύθυνη πρωτεΐνη	Παθογένεια
Κυστική ίνωση	Ρυθμιστής διαμεμβρανικής αγωγιμότητας στην κυστική ίνωση (CFTR)	Η απώλεια του CFTR οδηγεί σε διαταραχές στη μεταφορά ιόντων χλωρίου.
Οικογενής υπερχοληστερολαιμία	Υποδοχέας LDL*	Η απώλεια του υποδοχέα της LDL οδηγεί σε υπερχοληστερολαιμία.
Νόσος Tay-Sachs	β -υπομονάδα εξοζαμινιδάσης	Η έλλειψη του λυσοσωματικού ενζύμου οδηγεί σε αποθήκευση των GM ₂ γαγγλιοσιδίων στους νευρώνες.
Ανεπάρκεια α_1 -αντιθρυψίνης	α_1 -αντιθρυψίνη	Η αποθήκευση μη λειτουργικής πρωτεΐνης στα ηπατοκύτταρα προκαλεί απόπτωση. Η απουσία ενζυμικής δραστηριότητας στον πνεύμονα προκαλεί καταστροφή του ελαστικού ιστού και εμφύσημα.
Νόσος Creutzfeldt-Jacob	Prion	Η ανώμαλη αναδίπλωση της PrP ^{sc} προκαλεί τον θάνατο των νευρώνων.
Νόσος Alzheimer	A β πεπτιδίο	Η ανώμαλη αναδίπλωση των A β πεπτιδίων προκαλεί συσσώρευση εντός των νευρώνων και απόπτωση.

Αναφέρονται μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα νόσων, στις οποίες οι εσφαλμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες πιστεύεται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός της λειτουργικής διαταραχής ή της κυτταρικής ή ιστικής βλάβης.

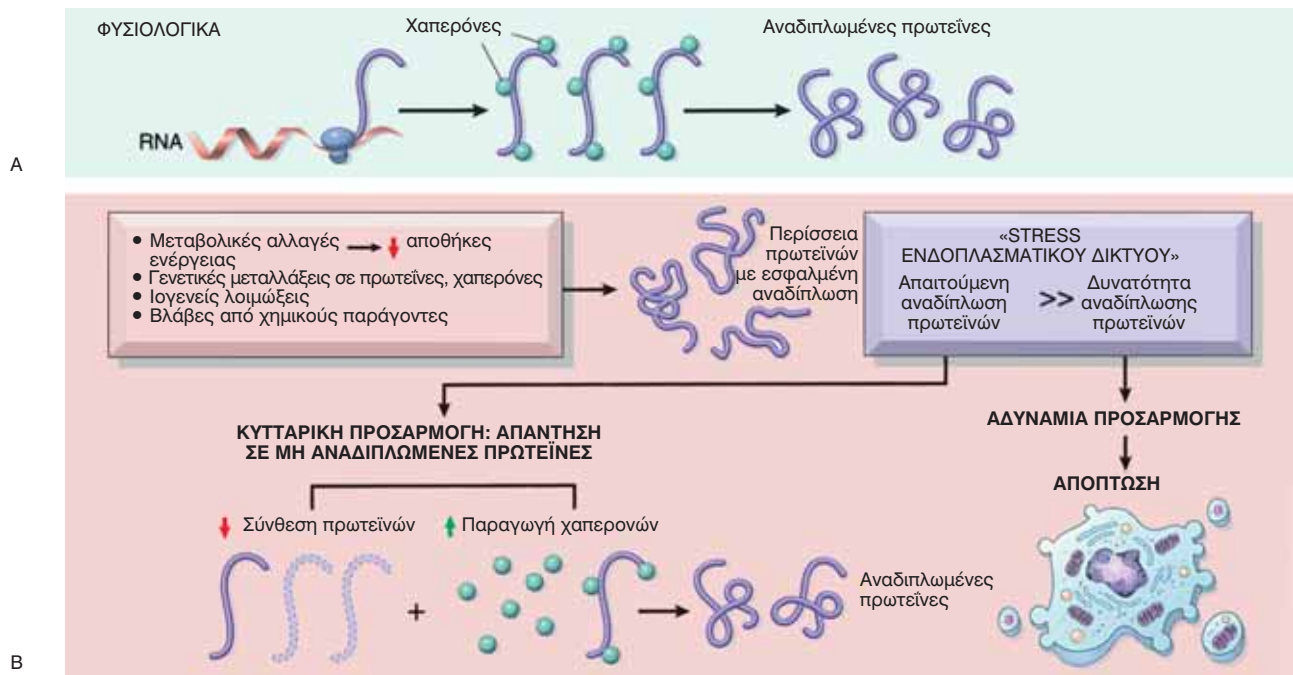
*LDL, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.

Εάν τα λεμφοκύτταρα αυτά συναντήσουν αυτοαντιγόνα, τα κύτταρα υφίστανται αποπτωτικό θάνατο. Στη διεργασία αυτή εμπλέκονται τόσο η μιτοχondριακή οδός όσο και η οδός των Fas υποδοχέων κυτταρικού θανάτου (Κεφάλαιο 4). Η αδυναμία απόπτωσης των αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων είναι ένα από τα αίτια των αυτοάνοσων νόσων.

Απόπτωση που προκαλείται από κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα

Τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν ξένα αντιγόνα που είναι παρόντα στην επιφάνεια προσβεβλημένων κυττάρων του ξενιστή και νεοπλασματικών κυττάρων

(Κεφάλαιο 4). Μόλις ενεργοποιηθούν, οι πρωτεάσες των κοκκίων των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, που ονομάζονται granzymes, εισέρχονται στα κύτταρα στόχους. Τα granzymes διασπούν πρωτεΐνες σε υπολείμματα ασπαραγινικού οξέος και έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τις κυτταρικές κασπάσες. Με τον τρόπο αυτόν, τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα φονεύουν τα κύτταρα-στόχους, επάγοντας άμεσα την εκτελεστική φάση της απόπτωσης, χωρίς να εμπλέκουν τα μιτοχόνδρια ή τους υποδοχείς κυτταρικού θανάτου. Επίσης, τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους FasL και μπορεί να φονεύσουν κύτταρα στόχους συνδεδεμένα σε υποδοχείς Fas.



Εικόνα 1-24 Η απάντηση σε μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες και το stress του ενδοπλασματικού δικτύου. **Α.** Στα υγιή κύτταρα, οι πρωτεΐνες μόλις συντεθούν αναδιπλώνονται με τη βοήθεια των χαπερονών και, στη συνέχεια, ενσωματώνονται στο κύτταρο ή εκκρίνονται. **Β.** Διάφορα εξωτερικά ερεθίσματα ή μεταλλάξεις προκαλούν την κατάσταση που αποκαλείται stress του ενδοπλασματικού δικτύου, κατά την οποία το κύτταρο αδυνατεί να αντεπεξέλθει στο φορτίο των πρωτεϊνών με εσφαλμένη αναδίπλωση. Η συσσώρευση αυτών των πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο πυροδοτεί την απάντηση στις μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, με την οποία επιχειρείται η αποκατάσταση της ομοιόστασης των πρωτεϊνών. Εάν η απάντηση αυτή είναι ανεπαρκής, ακολουθεί απόπτωση του κυττάρου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Απόπτωση

- Ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου, ο οποίος αναλαμβάνει την εξάλειψη ανεπιθύμητων και ανεπανόρθωτα βλαβέντων κυττάρων, με τη μικρότερη δυνατή αντίδραση του ξενιστή.
- Χαρακτηρίζεται από ενζυμική αποδόμηση πρωτεϊνών και DNA, εκκινούμενη μέσω κασπασών, καθώς και από την αναγνώριση και απομάκρυνση των νεκρών κυττάρων από φαγοκύτταρα.
- Ενεργοποιείται από δύο κύριες οδούς:
 - Τη *μιτοχονδριακή οδό (ενδογενή)*, η οποία ενεργοποιείται από απώλεια σημάτων επιβίωσης, βλάβη του DNA και συσσώρευση πρωτεϊνών με εσφαλμένη στην αναδίπλωση (stress ενδοπλασματικού δικτύου). Σχετίζεται με διαρροή ευοδωτικών της απόπτωσης πρωτεϊνών από τη μιτοχονδριακή μεμβράνη προς το κυτταρόπλασμα, όπου προκαλούν την ενεργοποίηση των κασπασών. Αναστέλλεται από αντιαποπτωτικά μέλη της οικογενείας Bcl, που επάγονται από σήματα επιβίωσης, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων.
 - Την *οδό των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου (εξωγενή)*, η οποία είναι υπεύθυνη για την εξάλειψη των αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων και τη βλάβη μέσω κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων. Ενεργοποιείται με δέσμευση των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου (μέλη της οικογενείας των υποδοχέων TNF) μέσω συνδετών στην επιφάνεια των γειτονικών κυττάρων.

αυτοφαγίας πυροδοτείται από πολυπρωτεϊνικά συμπλέγματα που «αισθάνονται» την έλλειψη θρεπτικών υλών και διεγείρουν τον σχηματισμό του αυτοφαγικού κενοτόπιου. Με την πάροδο του χρόνου, το εξαντλημένο από θρεπτικά συστατικά κύτταρο δεν μπορεί πλέον να συντηρηθεί καταναλώνοντας τον εαυτό του. Στο στάδιο αυτό, η αυτοφαγία μπορεί, επίσης, να σηματοδοτήσει τον θάνατο του κυττάρου με απόπτωση.

Η αυτοφαγία ενέχεται, επίσης, στην κάθαρση των πρωτεϊνών με εσφαλμένη αναδίπλωση, για παράδειγμα στους νευρώνες και στα ηπατοκύτταρα. Έτσι, η ελαττωματική αυτοφαγία μπορεί να γίνει αίτιο νευρικού θανάτου, λόγω συσσώρευσης αυτών των πρωτεϊνών και, κατά συνέπεια, νευροεκφυλιστικής νόσου. Αντιθέτως, η φαρμακευτική ενεργοποίηση της αυτοφαγίας περιορίζει τη συσσώρευση πρωτεϊνών με εσφαλμένη αναδίπλωση στα ηπατικά κύτταρα πειραματόζων, ελαττώνοντας έτσι την ηπατική ίνωση. Οι πολυμορφισμοί σε γονίδιο εμπλεκόμενο στην αυτοφαγία έχουν σχετιστεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αλλά ο μηχανισμός που συνδέει την αυτοφαγία με τη φλεγμονή του εντέρου δεν είναι γνωστός. Ο ρόλος της αυτοφαγίας στον καρκίνο συζητείται στο Κεφάλαιο 5. Έτσι, μία οδός επιβίωσης των κυττάρων, που στο παρελθόν δεν είχε αποτιμηθεί επαρκώς, μπορεί να αποδειχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο.

Εδώ ολοκληρώνεται η συζήτηση για την κυτταρική βλάβη και τον κυτταρικό θάνατο. Όπως είδαμε, αυτές οι διεργασίες συνιστούν το βασικό αίτιο πολλών κοινών παθήσεων. Τελειώνοντας αυτό το κεφάλαιο θα γίνει μια σύντομη αναφορά σε τρεις άλλες διεργασίες: την ενδοκυττάρια συσσώρευση διάφορων ουσιών και την εξωκυττάρια εναπόθεση ασβεστίου, οι οποίες αμφότερες συνδέονται συχνά με κυτταρική βλάβη, καθώς και τη γήρανση.

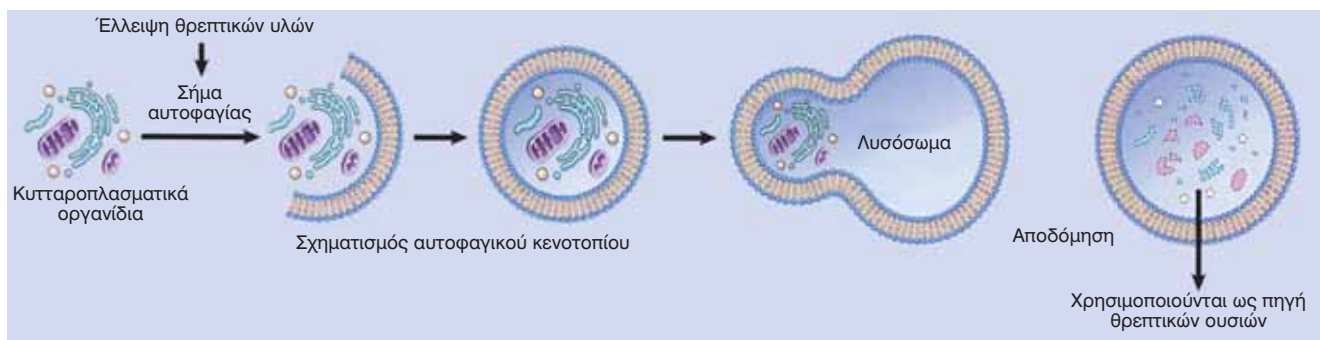
ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ

Αυτοφαγία ονομάζεται η λυσοσωματική πέψη των συστατικών του ίδιου του κυττάρου. Πρόκειται για μηχανισμό επιβίωσης σε περιόδους έλλειψης θρεπτικών ουσιών, οπότε το κύτταρο που λιμοκτονεί συντηρείται καταναλώνοντας τα δικά του στοιχεία και τα ανακυκλώνει για να προμηθευτεί θρεπτικές ουσίες και ενέργεια. Κατά τη διεργασία αυτή, τα ενδοκυττάρια οργανίδια και μέρος του κυτταροπλάσματος, αρχικά εγκλωβίζονται μέσα σε ένα *αυτοφαγικό κενοτόπιο*, το οποίο θεωρείται ότι σχηματίζεται από περιοχές του ενδοπλασματικού δικτύου που δεν περιέχουν ριβοσώματα (Εικόνα 1-25). Το κενοτόπιο συγχωνεύεται με λυσοσώμα και σχηματίζεται το *αυτοφαγολυσόσωμα*, μέσα στο οποίο τα λυσοσωματικά ένζυμα πέπτουν τα κυτταρικά συστατικά. Η έναρξη της

ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΕΙΣ

Υπό ορισμένες συνθήκες, μέσα στα κύτταρα είναι δυνατόν να συσσωρευτούν μη φυσιολογικές ποσότητες διάφορων ουσιών, οι οποίες μπορεί να είναι αβλαβείς ή να προκαλούν, άλλοτε άλλου βαθμού, βλάβη. Οι συσσωρευμένες ουσίες μπορεί να εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα, μέσα σε οργανίδια (συνηθέστερα στα λυσοσώματα) ή στον πυρήνα και μπορεί να συντίθενται είτε από τα προσβεβλημένα κύτταρα είτε να παράγονται αλλού.

Τέσσερις είναι οι κύριες οδοί, μέσα των οποίων μπορεί να προκύψουν μη φυσιολογικές ενδοκυττάρια συσσωρεύσεις (Εικόνα 1-26):



Εικόνα 1-25 Αυτοφαγία. Το κυτταρικό stress, π.χ. η έλλειψη θρεπτικών υλών, ενεργοποιεί γονίδια αυτοφαγίας (γονίδια *Atp*), τα οποία εκκινούν τον σχηματισμό κυστιδίων συνδεδεμένων στη μεμβράνη, εντός των οποίων εγκλωβίζονται κυτταρικά οργανίδια. Τα κυστίδια αυτά συγχωνεύονται με λυσοσώματα, μέσα στα οποία γίνεται η πέψη των οργανιδίων, και τα προϊόντα χρησιμοποιούνται ως θρεπτικές ουσίες για το κύτταρο. Η ίδια διαδικασία μπορεί να πυροδοτήσει την απόπτωση με μηχανισμούς όχι εντελώς κατανοητούς.

Αιμοδυναμικές διαταραχές, θρομβοεμβολή και καταπληξία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

Υπεραιμία και συμφόρηση 83
Οίδημα 84
Αιμορραγία 86
Αιμόσταση και θρόμβωση 87
Φυσιολογική αιμόσταση 87

Θρόμβωση 95
Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη 99
Εμβολή 99
Πνευμονική θρομβοεμβολή 99
Συστηματική θρομβοεμβολή 100

Έμφραγμα 102
Καταπληξία 103
Παθγένεια της σπηκτικής
καταπληξίας 104
Στάδια της καταπληξίας 106

Η υγεία των κυττάρων και των ιστών εξαρτάται από την κυκλοφορία του αίματος, η οποία διανέμει οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες και απομακρύνει τα απόβλητα που παράγει ο κυτταρικός μεταβολισμός. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, καθώς το αίμα διέρχεται από τα τριχοειδικά δίκτυα, οι πρωτεΐνες του πλάσματος συγκρατούνται εντός των αγγείων, ενώ ελάχιστη ποσότητα ύδατος και ηλεκτρολυτών μετακινείται προς τους ιστούς. Αυτή η ισορροπία συχνά διαταράσσεται από παθολογικές καταστάσεις που μεταβάλλουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνουν την αγγειακή πίεση ή ελαττώνουν τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία *οιδήματος* – συσσώρευση υγρού λόγω της μετακίνησης ύδατος προς τον εξωαγγειακό χώρο. Ανάλογα με τη σοβαρότητα και την εντόπισή του, το οίδημα μπορεί να έχει ελάχιστες ή σημαντικές επιπτώσεις. Στα κάτω άκρα μπορεί απλώς να δημιουργήσει την αίσθηση των στενών υποδημάτων μετά από μια καθιστική ημέρα. Στους πνεύμονες, ωστόσο, το υγρό του οιδήματος μπορεί να γεμίσει τις κυψελίδες, προκαλώντας απειλητική για τη ζωή υποξία.

Τα αιμοφόρα αγγεία μας συχνά τραυματίζονται σε άλλοτε άλλο βαθμό. *Αιμόσταση* είναι η διεργασία της πήξης του αίματος που εμποδίζει την υπερβολική αιμορραγία μετά από κάκωση αιμοφόρου αγγείου. Η ανεπαρκής αιμόσταση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την *αιμορραγία*, η οποία θα έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην αιμάτωση του ιστού και, όταν είναι μαζική και ταχεία, μπορεί να οδηγήσει σε *υπόταση*, *καταπληξία* και θάνατο. Αντιθέτως, η απρόσφορη πήξη του αίματος (*θρόμβωση*) ή η μετανάστευση θρόμβων (*εμβολή*) μπορεί να αποφράξει αιμοφόρα αγγεία, προκαλώντας δυνητικά ισχαιμικό κυτταρικό θάνατο (*έμφρακτο*). Πράγματι, η θρομβοεμβολή αποτελεί τη βάση τριών από τα σημαντικότερα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες: του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της πνευμονικής εμβολής και του αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου (αποπληξία).

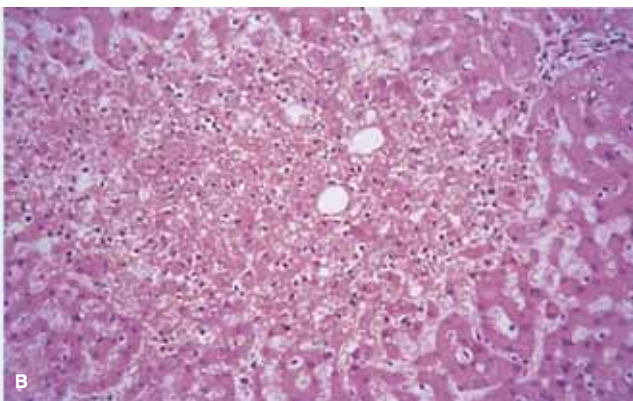
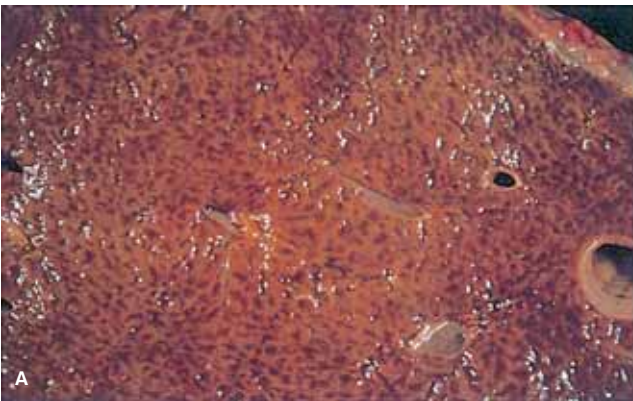
ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΦΟΡΗΣΗ

*Αμφότεροι οι όροι υπεραιμία και συμφόρηση αναφέρονται στην αύξηση του όγκου του αίματος εντός ενός ιστού, αλλά έχουν διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς. Η υπεραιμία είναι μια ενεργητική διεργασία, που προκαλείται από την αυξημένη ροή του αίματος λόγω διαστολής των αρτηριδίων, όπως συμβαίνει σε περιοχές φλεγμονής ή σε σκελετικούς μυς κατά την άσκηση. Οι υπεραιμικοί ιστοί είναι περισσότερο ερυθροί απ' ό,τι οι φυσιολογικοί λόγω συσσώρευσης οξυγονωμένου αίματος. Η συμφόρηση είναι μια παθητική διεργασία, που προκαλείται από την παρεμπόδιση της φλεβικής επαναφοράς από έναν ιστό. Μπορεί να είναι συστηματική, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, ή εντοπισμένη λόγω απόφραξης μιας μόνο φλέβας. Οι συμφορητικοί ιστοί έχουν κυανέρυθρη χροιά (*κυάνωση*) λόγω συσσώρευσης μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Στην παρατεταμένη *χρόνια συμφόρηση*, η ανεπαρκής αιμάτωση του ιστού και η εμμένουσα υποξία μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο των παρεγχυματικών κυττάρων και επακόλουθη ιστική ίνωση, ενώ η αυξημένη ενδαγγειακή πίεση μπορεί να προκαλέσει οίδημα ή, μερικές φορές, ρήξη των τριχοειδών, δημιουργώντας αιμορραγικές εστίες.*

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Η επιφάνεια διατομής των ιστών, με υπεραιμία ή συμφόρηση, είναι υγρή και αιμορραγική. Μικροσκοπικά, η **οξεία πνευμονική συμφόρηση** χαρακτηρίζεται από την παρουσία διατεταμένων, πληρούμενων με αίμα, κυψελιδικών τριχοειδών και διάφορου βαθμού οιδήματος στα κυψελιδικά διαφράγματα, καθώς και ενδοκυψελιδικής αιμορραγίας. Στη **χρόνια πνευμονική συμφόρηση**, τα κυψελιδικά διαφράγματα είναι πεπαχυσμένα και ινωτικά και οι κυψελιδικοί χώροι περιέχουν πολυάριθμα μακροφάγα, πληρούμενα με αιμοσιδηρίνη («κύτταρα καρδιακής ανεπάρ-

κειας»), προερχόμενη από φαγοκυτταρωμένα ερυθροκύτταρα. Στην **οξεία συμφόρηση του ήπατος**, η κεντρική φλέβα και τα κολλοειδή είναι διατεταμένα, γεμάτα με αίμα και ενδέχεται να υπάρχει ακόμη και απόπτωση, λόγω νέκρωσης, των ηπατοκυττάρων γύρω από την κεντρική φλέβα. Τα περιπυλαία ηπατοκύτταρα, επειδή οξυγονώνονται καλύτερα λόγω γειννίαςσης με τα ηπατικά αρτηρίδια, υφίστανται μικρότερου βαθμού υποξία και μπορεί να αναπτύξουν μόνο αναστρέψιμη λιπώδη αλλαγή. Στη χρόνια παθητική συμφόρηση του ήπατος, οι κεντρικές περιοχές των ηπατικών λοβίων μακροσκοπικά είναι ερυθρόφαιες και ελαφρώς συρρικνωμένες (λόγω απώλειας κυττάρων), ξεχωρίζουν δε από τις γύρω ζώνες του μη συμφορητικού, υπόφαιου και, ενίοτε, λιπώδους ήπατος (**μοσχοκαρνοειδές ήπαρ**) (Εικόνα 3-1, Α). Μικροσκοπικά, παρατηρείται κεντρολοβιακή νέκρωση ηπατοκυττάρων, αιμορραγία και μακροφάγα πληρούμενα με αιμοσιδηρίνη (Εικόνα 3-1, Β). Σε σοβαρές περιπτώσεις μακροχρόνιας ηπατικής συμφόρησης (που συνήθως σχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια), μπορεί να αναπτυχθεί ηπατική ίνωση («καρδιακή κίρρωση»). Επειδή το κεντρικό τμήμα του ηπατικού λοβίου είναι το τελευταίο που δέχεται αίμα, η κεντρολοβιακή νέκρωση μπορεί, επίσης, να συμβεί οποτεδήποτε υπάρχει μείωση της αιμάτωσης του ήπατος (συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας οποιασδήποτε αιτιολογίας), χωρίς να έχει προηγηθεί απαραίτητως συμφόρηση του ήπατος.



Εικόνα 3-1. Ήπαρ με χρόνια παθητική συμφόρηση και αιμορραγική νέκρωση. **Α.** Νευροτομικό υλικό ήπατος, στο οποίο παρατηρούνται ερυθρές χροιάς και ελαφρώς συρρικνωμένες, σε σύγκριση με το περιβάλλον καστανέρυθρο βιώσιμο παρέγχυμα, κεντρικές περιοχές, δίνοντας τη χαρακτηριστική εικόνα «μοσχοκαρνοειδούς ήπατος» (ονομάστηκε έτσι λόγω της ομοιότητάς του με τις εναλλασσόμενες αραιοχρωματικές και πυκνωχρωματικές περιοχές που παρατηρούνται στην επιφάνεια διατομής του μοσχοκάρδου). **Β.** Ιστολογική τομή ήπατος, στην οποία φαίνεται κεντρολοβιακή νέκρωση με αιμορραγία και διάσπαρτα φλεγμονώδη κύτταρα.

(Ευγενική παραχώρηση από Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Florida.)

ΟΙΔΗΜΑ

Περίπου το 60% του σωματικού βάρους είναι: ύδωρ, τα δύο τρίτα του οποίου είναι ενδοκυττάριο, ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται στα εξωκυττάρια διαμερίσματα του σώματος, κυρίως ως διάμεσο υγρό. Μόνο το 5% της συνολικής ποσότητας του ύδατος του σώματος περιέχεται στο πλάσμα του αίματος. Με τον όρο **οίδημα** υποδηλώνεται η αύξηση του υγρού στον διάμεσο χώρο των ιστών. Το εξωαγγειακό υγρό μπορεί, επίσης, να συλλεχθεί στις διάφορες κοιλότητες του σώματος, όπως στην υπεζωκοτική κοιλότητα (*υδροθώρακας*), στην περικαρδιακή κοιλότητα (*υδροπερικάρδιο*) ή στην περιτοναϊκή κοιλότητα (*υδροπεριτόναιο* ή *ασκίτης*). Το οίδημα *ανασάρκα* είναι μια σοβαρή, γενικευμένη μορφή οιδήματος, που χαρακτηρίζεται από εμφανή διόγκωση του υποδόριου ιστού και συσσώρευση υγρού στις κοιλότητες του σώματος.

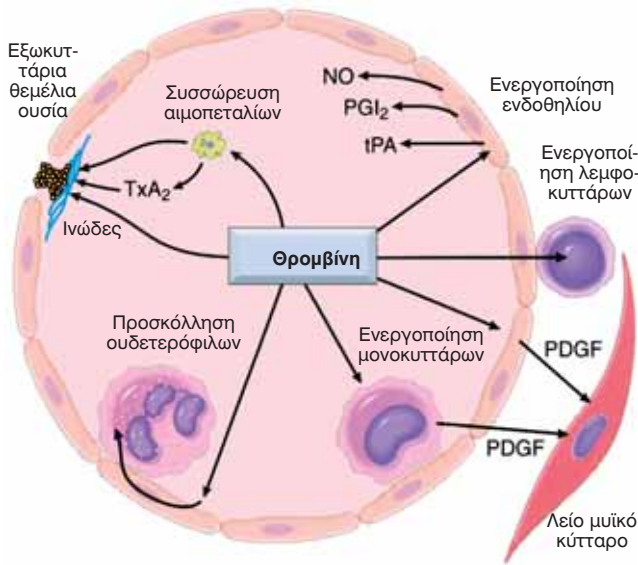
Στον Πίνακα 3-1 αναφέρονται τα κύρια αίτια του οιδήματος. Οι μηχανισμοί του φλεγμονώδους οιδήματος σχετίζονται κυρίως με την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και αναφέρονται στο Κεφάλαιο 2. Τα *μη φλεγμονώδη αίτια του οιδήματος* περιγράφονται παρακάτω.

Η διακίνηση υγρών μεταξύ αγγειακού και διάμεσου χώρου ρυθμίζονται κυρίως από δύο αντίθετες δυνάμεις – την *ενδαγγειακή υδροστατική πίεση* και την *κολλοειδωσμοωτική πίεση*, που δημιουργείται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Πίνακας 3-1 Παθοφυσιολογικά αίτια οιδήματος

Αυξημένη υδροστατική πίεση
Διαταραχή φλεβικής επιστροφής
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Συμπιεστική περικαρδίτιδα Ασκίτης (κίρρωση ήπατος) Απόφραξη ή συμπίεση φλέβας Θρόμβωση Πίεση εκ των έξω (π.χ. μάζα) Ακίνησια κάτω άκρων με μακροχρόνια διατήρηση σε χαμηλό επίπεδο
Διαστολή αρτηριδίων
Θερμότητα Νευροχημική απορρύθμιση
Ελαττωμένη ωσμωτική πίεση πλάσματος (υποπρωτεϊναιμία)
Σπειραματονεφροπάθειες με απώλεια πρωτεϊνών (νεφρωσικό σύνδρομο) Κίρρωση ήπατος Υποσιτισμός Γαστρεντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών
Απόφραξη λεμφαγγείων
Φλεγμονώδης Νεοπλασματική Μετεγχειρητική Μετά από ακτινοβολία
Κατακράτηση νατρίου
Υπέμετρα πρόσληψη άλατος με νεφρική ανεπάρκεια Αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου Μειωμένη αιμάτωση νεφρών Αυξημένη έκκριση ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης
Φλεγμονή
Οξεία φλεγμονή Χρόνια φλεγμονή Αγγειογένεση

Τροποποίηση από Leaf A, Cotran RS: Renal Pathophysiology, 3rd edition. New York, Oxford University Press, 1985, p.146.



Εικόνα 3-10 Ο ρόλος της θρομβίνης στην αιμόσταση και στην κυτταρική ενεργοποίηση. Η θρομβίνη δημιουργεί ινώδες με διάσπαση του ινωδογόνου, ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII (ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις διασυνδέσεις του ινώδους μέσα στο μη διαλυτό πήγμα) και ενεργοποιεί, επίσης, αρκετούς άλλους παράγοντες της πήξης, ενισχύοντας έτσι τον καταρράκτη της πήξης (Εικόνα 3-8). Μέσω υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες, η θρομβίνη ενεργοποιεί (1) τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την έκκριση TxA_2 , (2) το ενδοθήλιο, το οποίο αποκρίνεται δημιουργώντας μόρια προσκόλλησης λευκοκυττάρων και διάφορους ινωδολυτικούς (t-PA) και αγγειοδραστικούς (NO, PGI_2) μεσολαβητές, καθώς και μεσολαβητές κυτταροκινών (PDGF), (3) τα λευκοκύτταρα, αυξάνοντας την προσκόλλησή τους στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. NO, μονοξείδιο του αζώτου· PDGF, αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από αιμοπετάλια· PGI_2 , προσταγλανδίνη I_2 (προστακυκλίνη)· TxA_2 , θρομβοξάνη A_2 · t-PA, ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου. Βλέπε Εικόνα 3-6 για αντιπηκτικές δραστηριότητες που επιτελούνται από τη θρομβίνη μέσω θρομβομοντουλίνης.

(Ευγενική παραχώρηση από Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California of San Francisco, California.)

θηλιακά κύτταρα και είναι περισσότερο δραστήριος όταν είναι προσκολλημένος στο ινώδες. Η χημική συγγένεια του t-PA προς το ινώδες περιορίζει την ινωδολυτική του δράση σε εστίες

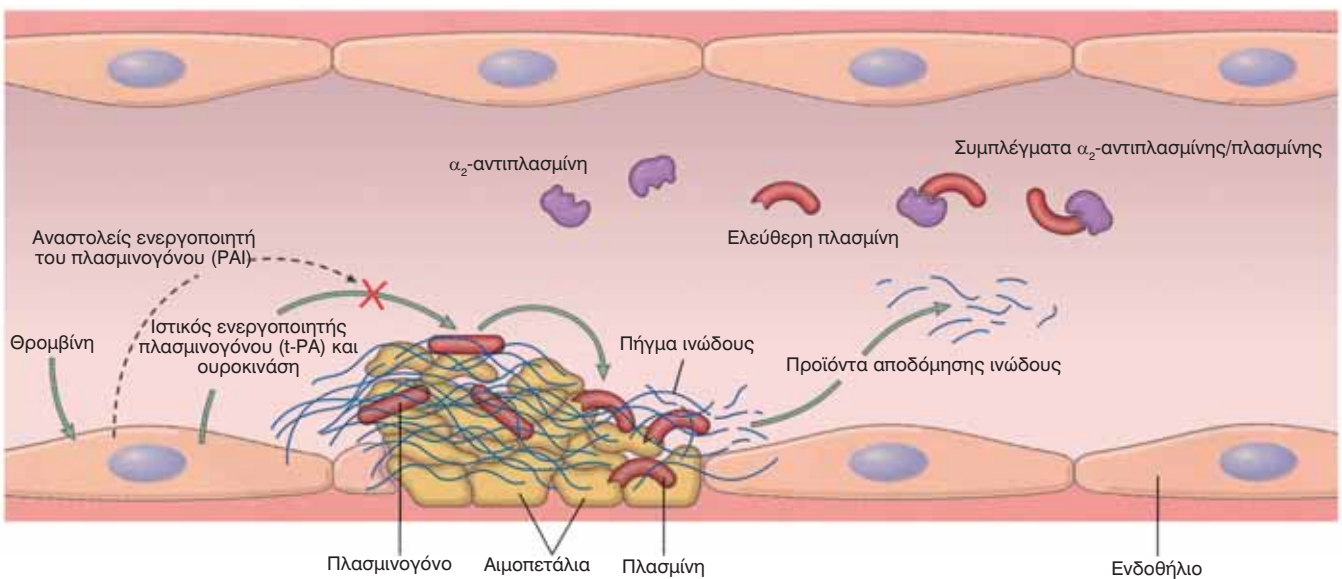
πρόσφατης θρόμβωσης. Ο ομοιάζων με ουροκινάση ενεργοποιητής πλασμινογόνου (urokinase-like PA – u-PA) είναι άλλος ένας ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ο οποίος βρίσκεται στο πλάσμα και σε διάφορους άλλους ιστούς. Μπορεί να ενεργοποιήσει πλασμίνη στην υγρή φάση. Επιπλέον, το πλασμινογόνο μπορεί να διασπαστεί στην ενεργό μορφή του από το βακτηριακό προϊόν *στρεπτοκινάση*, η οποία χρησιμοποιείται κλινικά για τη λύση του θρόμβου σε μερικές μορφές θρομβωτικής νόσου. Όπως συμβαίνει με κάθε ισχυρό ρυθμιστικό παράγοντα, η δραστηριότητα της πλασμίνης είναι αυστηρά περιορισμένη. Για να αποφευχθεί η λύση θρόμβων αδιακρίτως σε άλλα σημεία του σώματος από την περίσσεια της πλασμίνης, η ελεύθερη πλασμίνη σχηματίζει ταχέως συμπλέγματα με την κυκλοφορούσα α_2 -αντιπλασμίνη και απενεργοποιείται (Εικόνα 3-11).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ρυθμίζουν περαιτέρω την πεκτική-αντιπηκτική ισορροπία, απελευθερώνοντας τους αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, οι οποίοι ανακόπτουν την ινωδόλυση και επιδρούν ευνοϊκά όσον αφορά στην πήξη του αίματος (βλ. Εικόνα 3-11). Η παραγωγή των αναστολέων του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αυξάνεται υπό την επίδραση φλεγμονωδών κυτταροκινών (κυρίως ιντερφερόνης- γ) και πιθανώς να συμβάλλουν στην ενδαγγειακή θρόμβωση που συνοδεύει σοβαρές φλεγμονές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παράγοντες της πήξης του αίματος

- Η πήξη επέρχεται μέσω της αλληλουχίας ενζυμικών μετατροπών ενός καταρράκτη πρωτεϊνών που κυκλοφορούν στο αίμα ή παράγονται τοπικά.
- Ο ιστικός παράγοντας, που συντίθεται στις θέσεις της βλάβης, αποτελεί το σημαντικότερο έναυσμα του καταρράκτη της πήξης.
- Στο τελικό στάδιο της πήξης, η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε μη διαλυτό ινώδες, το οποίο συμβάλλει στον σχηματισμό του οριστικού αιμοστατικού βύσματος.
- Η πήξη φυσιολογικά περιορίζεται στις θέσεις αγγειακής βλάβης μέσω:
 - Περιορισμού της ενζυμικής δραστηριότητας σε φωσφολιπιδικές επιφάνειες που παρέχονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή ενδοθήλιο.



Εικόνα 3-11 Το σύστημα ινωδόλυσης, όπου απεικονίζονται οι διάφοροι ενεργοποιητές και αναστολείς του πλασμινογόνου (βλ. κείμενο).



Εικόνα 3-12 Η τριάδα του Virchow στη θρόμβωση. Η ακεραιότητα του ενδοθηλίου αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα. Οι διαταραχές των αντιπηκτικών και των ευοδωτικών της πήξης παραγόντων μπορεί να κλίνει την ισορροπία προς την πλευρά της θρόμβωσης. Η διαταραχή της ροής του αίματος (στάση ή στροβιλώδης ροή) μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει άμεσα σε υπερπηκτικότητα και έμμεσα σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων.

- Φυσικών αντιπηκτικών, που συντίθεται στις θέσεις ενδοθηλιακής βλάβης ή κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης.
- Έκφρασης της θρομβομοντουλίνης σε φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία συνδέεται με θρομβίνη και τη μετατρέπει σε αντιπηκτικό.
- Ενεργοποίησης ινωδολυτικών οδών (π.χ. μέσω σύνδεσης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου με ινώδες).

Θρόμβωση

Έχοντας αναλύσει τη διαδικασία της φυσιολογικής αιμόστασης, στρέφουμε τώρα την προσοχή μας στις τρεις πρωτοπαθείς *διαταραχές που οδηγούν στον σχηματισμό θρόμβου (αναφέρονται ως τριάδα του Virchow)*: (1) ενδοθηλιακή βλάβη, (2) στάση ή στροβιλώδης ροή του αίματος και (3) υπερπηκτικότητα του αίματος (Εικόνα 3-12).

Ενδοθηλιακή βλάβη

Η ενδοθηλιακή βλάβη είναι ένα σημαντικό αίτιο θρόμβωσης, ιδιαίτερως στην καρδιά και στις αρτηρίες, όπου ο αυξημένος ρυθμός ροής του αίματος θα μπορούσε να εμποδίσει την πήξη, εμποδίζοντας την προσκόλληση των αιμοπεταλίων ή αραιώνοντας τους παράγοντες της πήξης. Παραδείγματα θρόμβωσης σχετιζόμενης με βλάβη του ενδοθηλίου είναι ο σχηματισμός θρόμβων στις καρδιακές κοιλότητες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, επάνω σε εξελκωμένες πλάκες αθηροσκληρωτικών αρτηριών ή σε θέσεις τραυματικής ή φλεγμονώδους αγγειακής βλάβης (*αγγειίτιδα*). Η απώλεια ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση της υπενδοθηλιακής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (που οδηγεί σε προσκόλληση αιμοπεταλίων), την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα και τη μείωση της τοπικής παραγωγής PGI₂ και ενεργοποιητών του πλασμινογόνου. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι για τη δημιουργία θρόμβωσης δεν είναι απαραίτητο να απογυμνωθεί το ενδοθήλιο ή να υποστεί μηχανική ρήξη. Οποιαδήποτε διαταραχή στη δυναμική ισορροπία μεταξύ των ευοδωτικών της θρόμβωσης και των αντιθρομβωτικών επιδράσεων του ενδοθηλίου μπορεί να επηρεάσει την τοπική διεργασία της θρόμβωσης. Έτσι, το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο παράγει μεγαλύτερες ποσότητες ευοδωτικών της πήξης

παραγόντων (π.χ. μόρια προσκόλλησης αιμοπεταλίων, ιστικό παράγοντα, αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) και συνθέτει μικρότερες ποσότητες αντιπηκτικών μορίων (π.χ. θρομβομοντουλίνη, PGI₂, t-PA). Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να επάγουν διάφορες καταστάσεις, όπως η υπέρταση, η στροβιλώδης ροή του αίματος, τα βακτηριακά προϊόντα, η βλάβη από ακτινοβολία, οι διαταραχές του μεταβολισμού (π.χ. ομοκυστινουρία και υπερχοληστερολαιμία) και η απορρόφηση τοξικών ουσιών από τον καπνό του τσιγάρου.

Ανώμαλη ροή του αίματος

Η *στροβιλώδης ροή του αίματος* συμβάλλει στη δημιουργία θρόμβωσης στις αρτηρίες και στην καρδιά, προκαλώντας βλάβη ή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και δημιουργώντας αντιρρεύματα και τοπικούς θυλάκους στάσης του αίματος. Η *στάση* του αίματος αποτελεί μείζονα παράγοντα στην ανάπτυξη φλεβικών θρόμβων. Υπό συνθήκες φυσιολογικής *στρωματικής* ροής του αίματος, τα αιμοπετάλια (και άλλα κύτταρα του αίματος) βρίσκονται κυρίως στο κέντρο του αυλού του αγγείου και διαχωρίζονται από το ενδοθήλιο με μία διαυγή ζώνη πλάσματος, η οποία ρέει με βραδύτερο ρυθμό. Αντιθέτως, η στάση του αίματος και η στροβιλώδης ροή έχουν τις ακόλουθες επιβλαβείς επιδράσεις:

- Προάγουν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενισχύουν την ευοδωτική της θρόμβωσης δράσης τους, εν μέρει μέσω επαγόμενων από τη ροή μεταβολών της έκφρασης γονιδίων των ενδοθηλιακών κυττάρων.
- Η στάση επιτρέπει στα αιμοπετάλια και στα λευκοκύτταρα να έλθουν σε επαφή με το ενδοθήλιο, όταν η ροή είναι βραδεία.
- Η στάση, επίσης, επιβραδύνει την έκπλυση ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης και εμποδίζει την εισροή αναστολέων των παραγόντων της πήξης.

Η στροβιλώδης ροή και η στάση του αίματος συμβάλλουν στη θρόμβωση σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Οι εξελκωμένες αθηροσκληρωτικές πλάκες δεν εκθέτουν μόνο την υπενδοθηλιακή εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, αλλά προκαλούν και στροβιλώδη ροή. Οι παθολογικές διατάξεις της αορτής και άλλων αρτηριών, που ονομάζονται *ανευρύσματα*, προκαλούν τοπική στάση και αποτελούν θέσεις που ευνοούν τη θρόμβωση (Κεφάλαιο 9). Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί στη δημιουργία εστιών στο μυοκάρδιο, που δεν συστέλλονται. Η αναδιαμόρφωση των κοιλιών μετά από πιο περιορισμένο έμφραγμα μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό ανευρύσματος. Και στις δύο περιπτώσεις, σχηματίζονται ευκολότερα τοιχωματικοί θρόμβοι στην καρδιά, λόγω τοπικής στάσης του αίματος (Κεφάλαιο 10). Η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας (π.χ. μετά από ρευματική καρδιακή νόσο) έχει ως αποτέλεσμα τη διάταση του αριστερού κόλπου. Σε συνδυασμό με κολπική μαρμαρυγή, ο διατεταμένος κόλπος δημιουργεί σημαντική στάση αίματος και αποτελεί άριστη θέση για την ανάπτυξη θρόμβων. Τα *σύνδρομα υπεργλοιότητας* (όπως η *πολυκυτταραιμία*) (Κεφάλαιο 11) αυξάνουν την αντίσταση στη ροή του αίματος και προκαλούν στάση σε μικρά αγγεία. Τα παραμορφωμένα ερυθροκύτταρα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία (Κεφάλαιο 11) προκαλούν αποφράξεις αγγείων, με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος, που επίσης προδιαθέτει σε θρόμβωση.

Υπερπηκτικότητα του αίματος

Η υπερπηκτικότητα του αίματος συμβάλλει λιγότερο συχνά σε αρτηριακή ή σε καρδιακή θρόμβωση, αλλά είναι σημα-

ΕΜΦΡΑΓΜΑ

Έμφρακτο είναι μια περιοχή ισχαιμικής νέκρωσης, η οποία προκαλείται από απόφραξη της αγγειακής παροχής σε κάποιο ιστό. Η διεργασία πρόκλησης αυτής της βλάβης ονομάζεται έμφραγμα και αποτελεί συχνό και πολύ σημαντικό αίτιο κλινικής νόσου. Περίπου το 40% των θανάτων στις Η.Π.Α. οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο και οι περισσότεροι από αυτούς αποδίδονται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή του εγκεφάλου. Το πνευμονικό έμφραγμα συνιστά συνήθη επιπλοκή πολλών κλινικών καταστάσεων, το εντερικό έμφραγμα είναι συχνά θανατηφόρο και η ισχαιμική νέκρωση των απομακρυσμένων άκρων (γάγγραινα) προκαλεί σοβαρή νοσηρότητα στους διαβητικούς πληθυσμούς.

Η συντριπτική πλειονότητα των εμφραγμάτων οφείλεται σε αρτηριακή θρόμβωση ή αρτηριακή εμβολή. Σπανιότερα αίτια αρτηριακής απόφραξης είναι ο αγγειόσπασμος, η διόγκωση αθηρώματος λόγω αιμορραγίας εντός της πλάκας και η εκ των έξω συμπίεση αγγείου, όπως από όγκο, διαχωριστικό ανεύρυσμα αρτηρίας ή οίδημα σε περιορισμένο χώρο (π.χ. σύνδρομο πρόσθιου κνημιαίου διαμερίσματος). Άλλα συνήθη αίτια εμφράκτου είναι η συστροφή αγγείων (π.χ. συστροφή του όρχεως ή του εντέρου), η τραυματική ρήξη αγγείου και η παγίδευση σε κηλικό σάκο. Μολονότι η φλεβική θρόμβωση μπορεί να προξενήσει έμφραγμα, στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλεί απλή συμφόρηση. Κατά κανόνα, ταχύτατα μετά από την απόφραξη διανοίγονται παράπλευρα αγγεία, με τα οποία διευκολύνεται η παροχέτευση του αίματος, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της αρτηριακής παροχής. Ως εκ τούτου, έμφρακτα που προκαλούνται από θρόμβωση φλεβών συνήθως συμβαίνουν μόνο σε όργανα με μία και μοναδική απαγωγό φλέβα (π.χ. όρχεις ή ωθήκη).

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Τα έμφρακτα ταξινομούνται με βάση είτε τη χροιά τους (που αντανακλά το μέγεθος της αιμορραγίας) είτε την παρουσία ή την απουσία μικροβιακής λοίμωξης. Συνεπώς, τα έμφρακτα μπορεί να είναι είτε **ερυθρά (αιμορραγικά)** είτε **λευκά (αναιμικά)** είτε **σηπτικά** είτε **άσηπτα**.

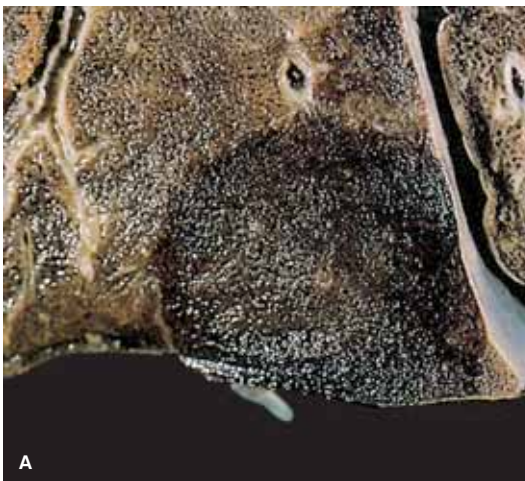
Τα ερυθρά έμφρακτα (Εικόνα 3-17, Α) συμβαίνουν (1) σε φλεβική απόφραξη (όπως σε συστροφή ωθήκης), (2) σε χαλαρούς ιστούς (όπως ο πνεύμονας), όπου μπορεί να συσσωρευτεί το αίμα στην περιοχή του εμφράκτου, (3) σε ιστούς με

διπλή κυκλοφορία, όπως ο πνεύμονας και το λεπτό έντερο, όπου οι παράπλευρες αρτηριακές παροχές δεν επαρκούν για τη διάσωση του ισχαιμικού ιστού, (4) σε ιστούς που προηγουμένως ήταν συμφορητικοί (ως αποτέλεσμα βραδείας παροχέτευσης του φλεβικού αίματος) και (5) όταν η ροή του αίματος αποκαθίσταται, μετά από την ανάπτυξη του εμφράκτου (π.χ. μετά από αγγειοπλαστική μιας αρτηριακής απόφραξης).

Τα λευκά έμφρακτα συμβαίνουν επί αρτηριακή απόφραξη σε συμπαγή όργανα με τελική αρτηριακή κυκλοφορία (π.χ. καρδιά, σπλήνα και νεφροί), καθώς και όπου η συνεκτικότητα του ιστού περιορίζει την έκταση της αιμορραγίας από τα παρακείμενα της ισχαιμικής νέκρωσης αγγειακά δίκτυα (Εικόνα 3-17, Β). Τα έμφρακτα συνήθως έχουν σφηνοειδές σχήμα, με το αποφραγμένο αγγείο να βρίσκεται στην κορυφή και την περιφέρεια του οργάνου να σχηματίζει τη βάση (Εικόνα 3-17). Όταν η βάση αφορά σε ορογόνο επιφάνεια, συνήθως υπάρχει υπερκείμενο ινωδώδες εξίδρωμα. Τα πλάγια όρια του εμφράκτου μπορεί να είναι ακανόνιστα, λόγω της αιματικής ροής από γειτονικά αγγεία. Τα όρια των οξέων εμφρακτων κατά κανόνα είναι ασαφή και ελαφρώς αιμορραγικά. Με την πάροδο του χρόνου, τα όρια τείνουν να γίνονται σαφέστερα με την ανάπτυξη μιας στενής υπεραιμικής ζώνης, η οποία οφείλεται σε φλεγμονή.

Τα έμφρακτα που προέρχονται από αρτηριακή απόφραξη σε όργανα που δεν έχουν διπλή κυκλοφορία, με την πάροδο του χρόνου γίνονται περισσότερο ωχρά, και σαφώς αφοριζόμενα (Εικόνα 3-17, Β). Τα αιμορραγικά έμφρακτα αποτελούν τον κανόνα στον πνεύμονα και σε άλλα σπογγώδη όργανα (Εικόνα 3-17, Α). Στα αιμορραγικά έμφρακτα, τα εξαγγειωμένα ερυθροκύτταρα φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα και ο σίδηρος της αίμης μετατρέπεται σε ενδοκυττάρια αιμοσιδηρίνη. Οι μικροαιμορραγίες δεν προσδίδουν αισθητή χροιά στον ιστό, αλλά οι εκτεταμένες αιμορραγίες καταλείπουν μια συμπυκνική, φαιά χροιά, περιοχή.

Στους περισσότερους ιστούς, το κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό του εμφράκτου είναι η **ισχαιμική πηκτική νέκρωση** (Κεφάλαιο 1). Εντός ολίγων ωρών, κατά μήκος των ορίων του εμφράκτου αρχίζει να αναπτύσσεται μια φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία, συνήθως, γίνεται ορατή μέσα σε 1–2 ημέρες. Τελικά, μετά από τη φλεγμονή ακολουθεί η αποκατάσταση, η οποία αρχίζει από τα διατηρηθέντα όρια του εμφράκτου (Κεφάλαιο 2). Σε μερικούς ιστούς μπορεί να επέλθει αναγέννηση του παρεγχύματος στην περιφέρεια του εμφράκτου, όπου η αρχιτεκτονική του υποκείμενου στρώματος έχει διασωθεί. Πάντως, τα περισσότερα έμφρακτα, τελικά, αντικαθίστανται από ουλώδη ιστό (Εικόνα 3-18). Ο εγκέφαλος αποτελεί την εξαίρεση από αυτές τις γενικές σειρές: η ισχαιμική ιστική βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα καταλήγει σε **ρευστοποιοί νέκρωση**.



Εικόνα 3-17 Ερυθρό και λευκό έμφρακτο. **Α.** Αιμορραγικό, σφηνοειδές έμφρακτο του πνεύμονα (ερυθρό έμφρακτο). **Β.** Σαφώς αφοριζόμενο, ωχρό έμφρακτο του σπλήνα (λευκό έμφρακτο).



Εικόνα 3-18 Παλιό έμφρακτο του νεφρού, που έχει αντικατασταθεί από μεγάλη ινώδη ουλή.

Σηπτικά έμφρακτα προκύπτουν όταν μολυσμένες εκβλαστήσεις μιας καρδιακής βαλβίδας προκαλούν εμβολή ή όταν εγκατασταθούν μικρόβια σε περιοχή νεκρωτικού ιστού. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το έμφρακτο μετατρέπεται σε **απόστημα**, με μια αντιστοίχως εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση (Κεφάλαιο 2).

Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη ενός εμφράκτου. Η αγγειακή απόφραξη μπορεί να μην έχει συνέπειες ή μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του ιστού, οδηγώντας σε δυσλειτουργία οργάνου και, μερικές φορές, στον θάνατο. Η τελική έκβαση ενός εμφράκτου επηρεάζεται από (1) τη φύση της αγγειακής παροχής, (2) τον ρυθμό ανάπτυξης της απόφραξης, (3) τη φυσική ευαισθησία του ιστού στην ισχαιμία και (4) την περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο.

- **Φύση της αγγειακής παροχής.** Η ύπαρξη εναλλακτικής αιμάτωσης αποτελεί τον πλέον σημαντικό παράγοντα για τον καθορισμό της βλάβης που θα προκύψει από την αγγειακή απόφραξη. Για παράδειγμα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι πνεύμονες διαθέτουν διπλή, πνευμονική και βρογχική, αρτηριακή παροχή αίματος. Συνεπώς, η απόφραξη μικρών πνευμονικών αρτηριδίων δεν προκαλεί έμφρακτο σε ένα κατά τα άλλα υγιές άτομο, με άθικτη βρογχική κυκλοφορία. Παρομοίως το ήπαρ, με τη διπλή κυκλοφορία του από την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα, καθώς και η άκρα χείρα και το αντιβράχιο, λόγω της διπλής αρτηριακής παροχής από την κερκιδική και την ωλένια αρτηρία, εμφανίζουν σχετική αντίσταση στην ανάπτυξη εμφράκτου. Αντιθέτως, η κυκλοφορία στους νεφρούς και στον σπλήνα γίνεται με τελικές αρτηρίες και η απόφραξη αυτών των αγγείων, γενικώς, προκαλεί έμφραγμα.
- **Ρυθμός ανάπτυξης της απόφραξης.** Οι αποφράξεις που αναπτύσσονται βραδέως έχουν μικρότερη πιθανότητα να προκαλέσουν έμφραγμα, διότι στις περιπτώσεις αυτές παρέχεται χρόνος για την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Για παράδειγμα, οι τρεις μείζονες στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς αλληλοσυνδέονται με μικρές αναστομώσεις μεταξύ αρτηριδίων, τα οποία φυσιολογικά έχουν ελάχιστη ροή αίματος. Εάν η μία από τις στεφανιαίες αρτηρίες αποφράσσεται με βραδύ ρυθμό (π.χ. με την αύξηση του μεγέθους μιας αθηροσκληρυντικής πλάκας), η ροή του αίματος μέσα από αυτήν την *παράπλευρη κυκλοφορία* μπορεί να αυξηθεί επαρκώς, ώστε να εμποδιστεί η ανάπτυξη εμφράγμα-

τος, ακόμη και όταν η μείζων στεφανιαία αρτηρία έχει αποφραχθεί πλήρως.

- **Ευαισθησία του ιστού στην ισχαιμία.** Οι νευρώνες υφίστανται μη αναστρέψιμη βλάβη, όταν στερηθούν την αιμάτωσή τους, έστω και για 3–4 λεπτά. Τα κύτταρα του μυοκαρδίου, αν και είναι ανθεκτικότερα των νευρώνων, πεθαίνουν μετά από μόλις 20–30 λεπτά ισχαιμίας. Αντιθέτως, οι ινοβλάστες που βρίσκονται μέσα στο μυοκάρδιο διατηρούνται σε βιώσιμη κατάσταση, ακόμη και μετά από πολλές ώρες ισχαιμίας.
- **Υποξαιμία.** Όπως είναι φυσικό, η παθολογικά χαμηλή περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο (ανεξαρτήτως αιτίου) αυξάνει την πιθανότητα και την έκταση του εμφράγματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έμφραγμα

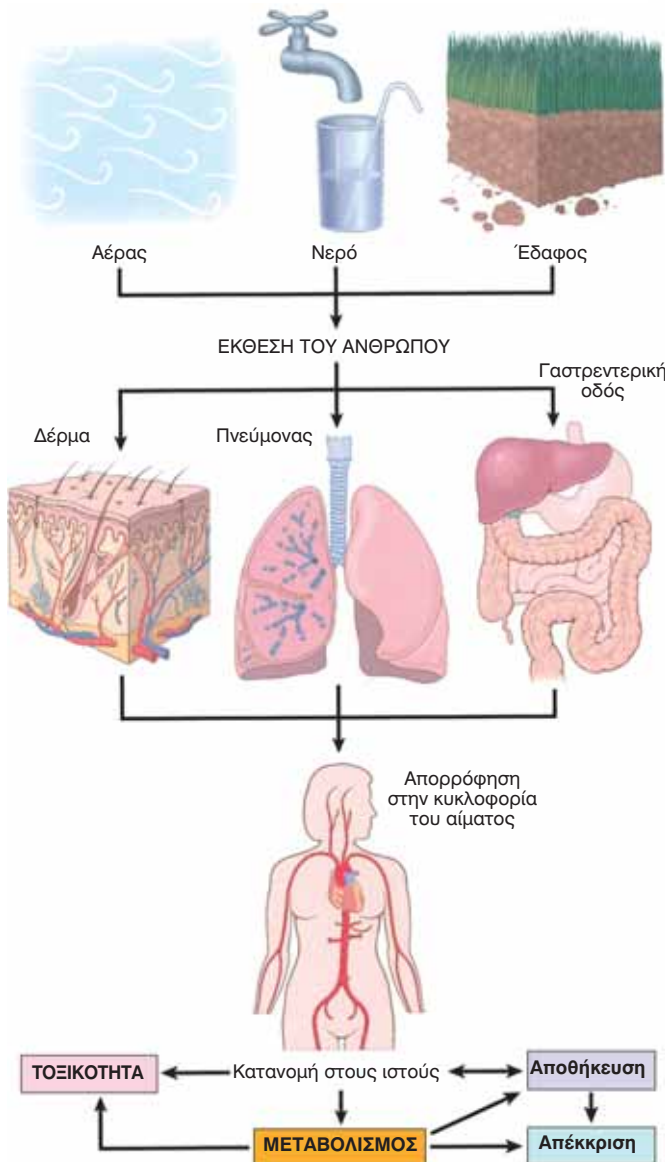
- Τα έμφρακτα είναι περιοχές ισχαιμικής νέκρωσης και, συνήθως, οφείλονται σε απόφραξη της αρτηριακής παροχής (τυπικά λόγω θρόμβωσης ή εμβολής). Η απόφραξη της φλεβικής παροχέτευσης αποτελεί λιγότερο συχνό αίτιο.
- Τα έμφρακτα που οφείλονται σε φλεβική απόφραξη ή αναπτύσσονται σε σπογγώδεις ιστούς κατά κανόνα είναι αιμορραγικά (ερυθρά), ενώ αυτά που οφείλονται σε αρτηριακή απόφραξη συμπαγών ιστών είναι ωχρά (λευκά).
- Το εάν και κατά πόσον η απόφραξη αγγείου θα προκαλέσει έμφρακτο επηρεάζεται από την ύπαρξη παράπλευρης αιμάτωσης, τον ρυθμό ανάπτυξης της απόφραξης, τη φυσική ευαισθησία του ιστού σε ισχαιμική βλάβη και την οξυγόνωση του αίματος.

ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Η καταπληξία είναι η τελική κοινή οδός αρκετών δυνητικών θανατηφόρων συμβάντων, στα οποία περιλαμβάνονται η σοβαρή αιμορραγία, τα εκτεταμένα τραύματα ή εγκαύματα, το εκτεταμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μαζική πνευμονική εμβολή και η σηψαιμία. Ανεξαρτήτως αιτίου, η *καταπληξία χαρακτηρίζεται από ελάττωση της συστηματικής αιμάτωσης, η οποία μπορεί να προκληθεί από μειωμένη καρδιακή παροχή ή ελάττωση του ενεργού όγκου αίματος στο κυκλοφορικό σύστημα*. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η *ανεπαρκής αιμάτωση των ιστών και η υποξία των κυττάρων*. Αν και αρχικά η καταπληξία είναι αναστρέψιμη, η παράτασή της προκαλεί τελικά μη αναστρέψιμη βλάβη στους ιστούς, που συχνά είναι θανατηφόρος.

Οι συννηθέστερες μορφές καταπληξίας μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις παθογενετικές κατηγορίες (Πίνακας 3-3):

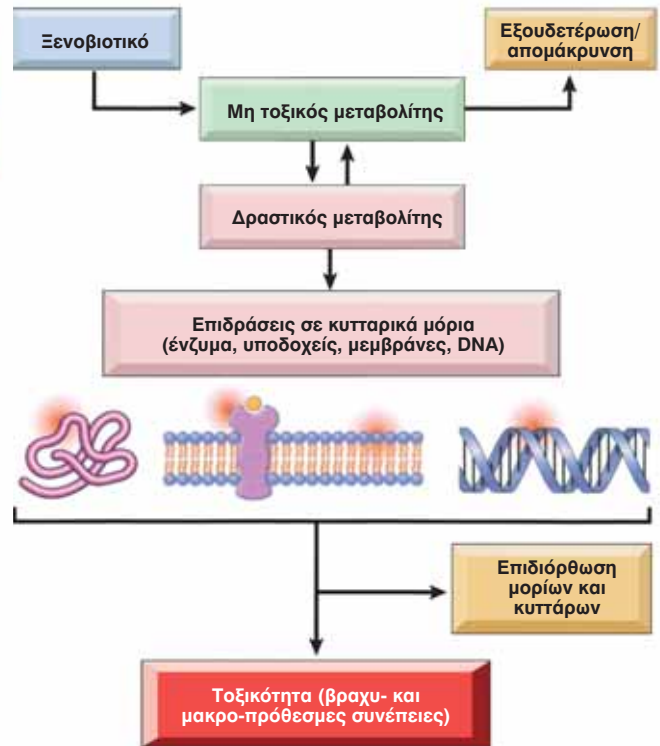
- Η *καρδιογενής καταπληξία* είναι αποτέλεσμα χαμηλής καρδιακής παροχής, λόγω ανεπάρκειας της αντλίας του μυοκαρδίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε βλάβη του μυοκαρδίου (έμφραγμα), κοιλιακή αρρυθμία, εξωγενή συμπίεση (καρδιακός επιπωματισμός) (Κεφάλαιο 10) ή απόφραξη της εκροής του αίματος (π.χ. πνευμονική εμβολή).
- Η *ολιγαϊμική καταπληξία* είναι αποτέλεσμα χαμηλής καρδιακής παροχής λόγω απώλειας αίματος ή όγκου του πλάσματος (π.χ. από αιμορραγία ή απώλεια υγρών λόγω σοβαρών εγκαυμάτων).
- Η *σηπτική καταπληξία* είναι αποτέλεσμα αρτηριακής



Εικόνα 7-2 Έκθεση του ανθρώπου σε ρυπογόνους παράγοντες. Οι ρυπογόνοι παράγοντες που περιέχονται στον αέρα, στο νερό και στο έδαφος απορροφώνται μέσω των πνευμόνων, της γαστρεντερικής οδού και του δέρματος. Στο σώμα, μπορεί να δρουν στη θέση απορρόφησης, αλλά γενικώς μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος σε διάφορα όργανα, στα οποία μπορεί να αποθηκευτούν ή να μεταβολιστούν. Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό υδατοδιαλυτών ενώσεων που απεκκρίνονται ή στην ενεργοποίηση του παράγοντα, με αποτέλεσμα την παραγωγή τοξικού μεταβολίτη.

ως παραπροϊόντα, *δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου*, οι οποίοι προκαλούν κυτταρική βλάβη (Κεφάλαιο 1). Παραδείγματα μεταβολικής ενεργοποίησης των χημικών ουσιών μέσω του συστήματος P-450 είναι η μετατροπή του τετραχλωράνθρακα στην τοξική ελεύθερη τριχλωρομεθυλική ρίζα και η παραγωγή ενός συνδεδεμένου με DNA μεταβολίτη από το βενζο[α]πυρενίο (BaP), ένα καρκινογόνο που βρίσκεται στον καπνό του τσιγάρου. Το σύστημα του κυτοχρώματος P-450 συμμετέχει, επίσης, στον μεταβολισμό πολλών κοινών θεραπευτικών φαρμάκων, όπως η ακεταμινοφαίνη, τα βαρβιτουρικά, τα σπασμολυτικά, καθώς και στον μεταβολισμό της αιθανόλης (περιγράφεται παρακάτω).

- Η δραστηριότητα των ενζύμων P-450 ποικίλλει πολύ



Εικόνα 7-3 Μεταβολισμός ξενοβιοτικών. Τα ξενοβιοτικά μπορεί να μεταβολιστούν σε μη τοξικούς μεταβολίτες και να απομακρυνθούν από τον οργανισμό (αποτοξίκωση). Ωστόσο, ο μεταβολισμός τους μπορεί να οδηγήσει σε χημική ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό δραστικού μεταβολίτη, ο οποίος είναι τοξικός για τα στοιχεία του κυττάρου. Εάν δεν επιτευχθεί επιδιόρθωση, αναπτύσσονται βραχυ- και μακροπρόθεσμες συνέπειες.

(Τροποποιημένη από Hodgson E: *A Textbook of Modern Toxicology*, 3rd ed, Fig. 1-1. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 2004.)

μεταξύ των ατόμων, αφενός λόγω *πολυμορφισμών* στα γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα και αφετέρου λόγω αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P-450. Η δραστηριότητα των ενζύμων αυτών μπορεί, επίσης, να ελαττώνεται κατά τη νηστεία ή την αιτία ή να αυξάνεται από την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Ρύπανση του αέρα

Ο ζωγόνο αέρας που αναπνέουμε, συχνά, είναι φορτωμένος με πολλούς δυνητικά νοσογόνους παράγοντες. Οι μικροοργανισμοί που μεταφέρονται διά του αέρος αποτελούν ανάκαθεν μείζονα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πιο διαδεδομένοι είναι οι χημικοί και σωματιδιακοί ρύποι που βρίσκονται στον αέρα, τόσο στις «αναπτυγμένες» όσο και στις «αναπτυσσόμενες» χώρες. Βλαπτικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί στον αέρα τόσο του εξωτερικού όσο και του εσωτερικού περιβάλλοντος.

Ατμοσφαιρική ρύπανση

Ο ατμοσφαιρικός αέρας στις βιομηχανοποιημένες χώρες μολύνεται με ένα ανούσιο μείγμα αερίων και σωματιδιακών ρύπων, περισσότερο στις πόλεις και στις εγγύς περιοχές με

βαριά βιομηχανία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο Οργανισμός Προστασίας Περιβάλλοντος παρακολουθεί και ορίζει τα επιτρεπόμενα ανώτατα όρια για έξι ρύπους: διοξείδιο του θείου, μονοξειδίο του άνθρακα, όζον, διοξείδιο του αζώτου, μόλυβδος και σωματιδιακά υλικά. Ο συνδυασμός μερικών από αυτούς τους παράγοντες δημιουργεί την πασίγνωστη αιθαλομίχλη, η οποία μερικές φορές καταπνίγει μεγάλες πόλεις όπως το Κάιρο, το Λος Άντζελες, το Χιούστον, την Πόλη του Μεξικού και το Σάο Πάολο. Μπορεί να φαίνεται ότι η μόλυνση του αέρα αποτελεί σύγχρονο φαινόμενο, αλλά δεν είναι έτσι. Ο Σενέκας έγραψε το 61 π.Χ. ότι ένιωσε μια αλλαγή στη διάθεσή του μόλις έφυγε από «τους σιχαμερούς ατμούς, την κάπνα και τον βαρύ αέρα της Ρώμης». Ο πρώτος νόμος για τον έλεγχο του περιβάλλοντος εξαγγέλθηκε το 1306 από τον Εδουάρδο τον Α΄ και ήταν σαφής μέσα στην απλότητά του: «οποιοσδήποτε αποδεικνύεται ένοχος για καύση κάρβουνου θα αποκεφαλίζεται». Αυτό που άλλαξε στη σύγχρονη εποχή είναι η φύση και η προέλευση των αέριων ρύπων, καθώς και οι τύποι των κανονισμών ελέγχου της εκπομπής τους.

Οι πνεύμονες φέρουν τον κύριο όγκο των δυσμενών συνεπειών της μόλυνσης της ατμόσφαιρας, αν και οι ατμοσφαιρικοί ρύποι μπορούν να επηρεάζουν πολλά όργανα (οι επιδράσεις της δηλητηρίασης με μόλυβδο και του μονοξειδίου του αζώτου θα συζητηθούν παρακάτω). Εκτός από μερικά σχόλια που γίνονται σε αυτό το κεφάλαιο για το κάπνισμα, οι πνευμονοπάθειες που οφείλονται στη ρύπανση συζητούνται στο Κεφάλαιο 12. Εδώ θα σχολιαστούν οι κυριότερες επιδράσεις στην υγεία του όζοντος, του διοξειδίου του θείου, των σωματιδίων και του μονοξειδίου του άνθρακα (Πίνακας 7-1).

Το όζον είναι ένας από τους πιο προβληματικούς ατμοσφαιρικούς ρύπους. Τα επίπεδα που παρατηρούνται σε πολλές πόλεις υπερβαίνουν τα ανώτατα όρια που έχουν θεσπιστεί από τον Οργανισμό Προστασίας του Περιβάλλοντος. Το όζον είναι ένα αέριο που σχηματίζεται μέσω φωτοχημικών αντιδράσεων, στις οποίες ενέχονται οξείδια του αζώτου, τα οποία απελευθερώνονται κυρίως από τις εξατμίσεις των αυτοκινήτων. Μαζί με τα οξείδια και το λεπτό σωματιδιακό υλικό, σχηματίζει τη γνωστή *αιθαλομίχλη* (που ονομάζεται έτσι από το μείγμα της αιθάλης και της ομίχλης). Η τοξικότητά του προέρχεται από τη συμμετοχή του σε χημικές αντιδράσεις που παράγουν ελεύθερες ρίζες, οι οποίες είναι τοξικές για τα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού καθώς και για τα κυψελιδικά κύτταρα. Τα χαμηλά επίπεδα όζοντος γίνονται ανεκτά από υγιή άτομα, αλλά είναι επιβλαβή για την πνευμονική λειτουργία, ιδιαίτερα σε άτομα με άσθμα ή εμφύσημα, καθώς και όταν συνυπάρχουν με σωματιδιακά ρυπαντά. Δυστυχώς, οι ρύποι σπάνια εμφανίζονται μεμονωμένα παρά μόνο σε συνδυασμό δημιουργώντας ένα πραγματικό «ζωμό μαγισσών».

Το διοξείδιο του θείου, τα σωματίδια και οι όξιμες αεροζόλες εκπέμπονται από εργοστάσια παραγωγής ρεύματος και βιομηχανίες που χρησιμοποιούν ως καύσιμο άνθρακα ή πετρέλαιο. Μολονότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες των σωματιδίων αυτών δεν είναι τελείως γνωστές, θεωρούνται το κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας. Τα σωματίδια που είναι μικρότερα από 10 μm σε διάμετρο είναι ιδιαίτερα επιβλαβή, διότι παραμένουν στη στήλη του ρεύματος του αέρα φθάνοντας στους αεραγωγούς, όπου φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, τα οποία στη συνέχεια ελευθερώνουν μεσολαβητές που επάγουν μια φλεγμονώδη αντίδραση. Αντίθετα, τα μεγαλύτερα σωματί-

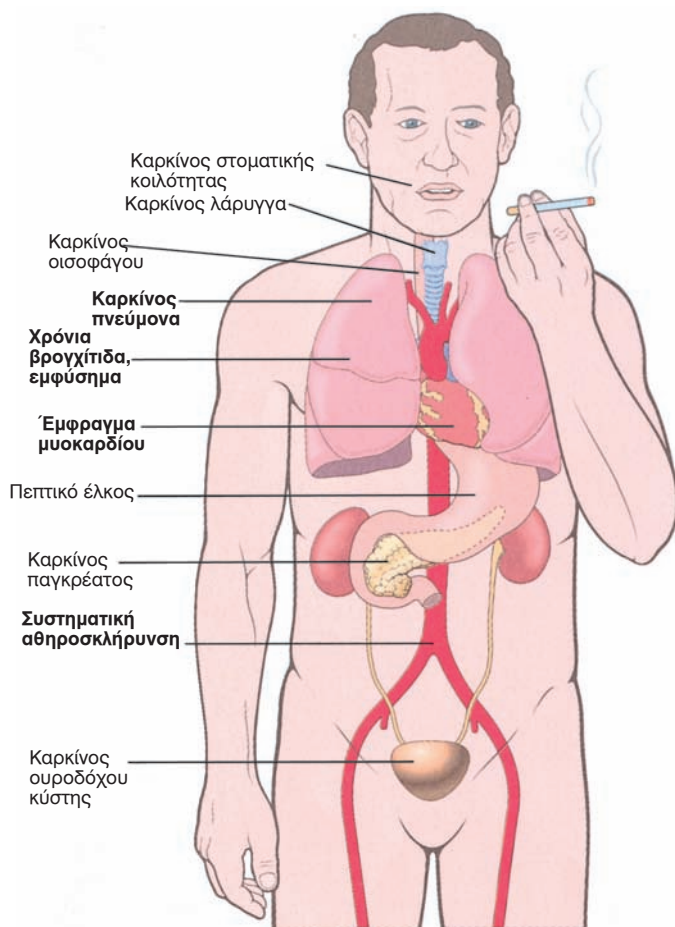
Πίνακας 7-1 Επίδραση των ατμοσφαιρικών ρύπων στην υγεία

Ρύπος	Πληθυσμοί με αυξημένο κίνδυνο	Συνέπειες
Όζον	Υγιείς ενήλικοι και παιδιά Αθλητές, εργάτες σε εξωτερικούς χώρους Ασθματικοί	Ελάττωση πνευμονικής λειτουργίας Υπερδραστηριότητα αεραγωγών Φλεγμονή πνευμόνων Μειωμένη ικανότητα άσκησης Παρατεταμένη ενδοοσκομειακή νοσηλεία
Διοξείδιο του αζώτου	Υγιείς ενήλικοι Ασθματικοί Παιδιά	Υπερδραστηριότητα αεραγωγών Ελάττωση πνευμονικής λειτουργίας Αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών λοιμώξεων
Διοξείδιο του θείου	Υγιείς ενήλικοι Ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο Ασθματικοί	Συμπτώματα από το αναπνευστικό Αυξημένη θνησιμότητα Παρατεταμένη ενδοοσκομειακή νοσηλεία Ελάττωση πνευμονικής λειτουργίας
Όξιμες αεροζόλες	Υγιείς ενήλικοι Παιδιά Ασθματικοί	Διαταραχή της λειτουργίας της κάθαρσης από τη βλεννοκροσσωτή συσκευή Αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών λοιμώξεων Ελάττωση πνευμονικής λειτουργίας Παρατεταμένη ενδοοσκομειακή νοσηλεία
Σωματίδια	Παιδιά Ασθενείς με χρόνια πνευμονική ή καρδιακή νόσο Ασθματικοί	Αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών λοιμώξεων Ελάττωση πνευμονικής λειτουργίας Ιδιαίτερα αυξημένη θνησιμότητα Αυξημένη συχνότητα ασθματικών κρίσεων

Δεδομένα από Health effects of outdoor air pollution. Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 477, 1996.

δια φιλτράρονται στη ρινική κοιλότητα ή παγιδεύονται στη βλεννοκροσσωτή συσκευή και, ως εκ τούτου, είναι λιγότερο επικίνδυνα.

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένα μη ερεθιστικό, άχρωμο, άγευστο και άοσμο αέριο. Παράγεται από την ατελή οξειδωση των ανθρακούχων υλικών. Στις πηγές του συμπεριλαμβάνονται οι μηχανές αυτοκινήτων, οι βιομηχανίες που χρησιμοποιούν ορυκτά καύσιμα, η οικιακή θέρμανση με πετρέλαιο (όχι με φυσικό αέριο) και ο καπνός του τσιγάρου. Τα χαμηλά επίπεδα που βρίσκονται συχνά στον περιβάλλοντα αέρα ενδεχομένως συμβάλλουν στη διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά από μόνα τους δεν είναι απειλητικά για τη ζωή. Εντούτοις, τα άτομα που εργάζονται συχνά σε κλειστό περιβάλλον με υψηλή έκθεση σε καυσαέρια, όπως οι εργαζόμενοι σε σήραγγες και υπόγεια γκαράζ, μπορεί να υποστούν χρόνια



Εικόνα 7-7 Ανεπιθύμητες ενέργειες του καπνίσματος – με έντονα γράμματα οι πιο συχνές.

ών, ευθύνεται για τις οξείες επιδράσεις του καπνίσματος, όπως είναι η αύξηση του καρδιακού παλμού και της αρτηριακής πίεσης, καθώς και η αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της καρδιακής παροχής.

Οι συχνότερες νόσοι που προκαλούνται από το κάπνισμα αφορούν στον πνεύμονα και σε αυτές περιλαμβάνονται το

Πίνακας 7-3 Επιδράσεις ορισμένων συστατικών του καπνού

Συστατικά	Επίδραση
Πίσσα	Καρκινογένεση
Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες	Καρκινογένεση
Νικοτίνη	Γαγγλιονική διέγερση και καταστολή, επαγωγή νεοπλασματικών όγκων
Φαινόλη	Επαγωγή νεοπλασματικών όγκων, ερεθισμός βλεννογόνων
Βενζοπυρένιο	Καρκινογένεση
Μονοξείδιο του άνθρακα	Ανεπαρκής μεταφορά και χρήση οξυγόνου
Φορμαλδεΐδη	Τοξικότητα στους κροσσούς και ερεθισμός βλεννογόνων
Οξείδια του αζώτου	Τοξικότητα στους κροσσούς και ερεθισμός βλεννογόνων
Νιτροζαμίνη	Καρκινογένεση

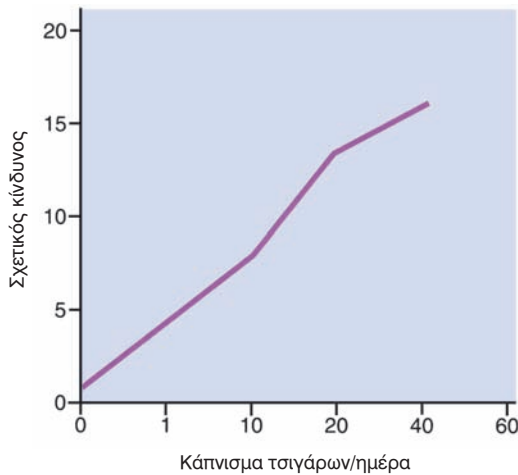
εμφύσημα, η χρόνια βρογχίτιδα και ο καρκίνος του πνεύμονα (όλα συζητούνται στο Κεφάλαιο 12). Εδώ θα αναφερθούν εν συντομία οι μηχανισμοί που ευθύνονται για μερικές από τις νόσους που προκαλεί ο καπνός.

- Οι ουσίες που υπάρχουν στον καπνό έχουν άμεση ερεθιστική επίδραση στον τραχειοβρογχικό βλεννογόνο, δημιουργώντας φλεγμονή και αυξημένη παραγωγή βλέννης (βρογχίτιδα). Επίσης, το κάπνισμα προκαλεί επιστράτευση λευκοκυττάρων στον πνεύμονα, μαζί με αυξημένη τοπική παραγωγή ελαστάσης και επακόλουθη βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα που οδηγεί σε *εμφύσημα*.
- Τα συστατικά του καπνού του τσιγάρου, ιδιαίτερα οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες και οι νιτροζαμίνες (Πίνακας 7-4), είναι ισχυρά καρκινογόνα σε πειραματόζωα και, πιθανότατα, ενέχονται στην ανάπτυξη καρκινώματος στον πνεύμονα, στον άνθρωπο (βλ. Κεφάλαιο 12). Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα σχετίζεται με τον βαθμό της έκθεσης, που εκφράζεται συνήθως με τον όρο «πακέτα-έτη» (π.χ. ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα επί 20 έτη ισοδυναμεί με 20 πακέτα-έτη) ή με τον αριθμό τσιγάρων την ημέρα (Εικόνα 7-8). Επιπλέον, το κάπνισμα πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο νόσου που σχετίζεται με άλλα καρκινογόνα. Πολύ γνωστά παραδείγματα είναι η 10πλάσια συχνότητα βροχογενούς καρκινώματος σε εργάτες αμιάντου που καπνίζουν σε σχέση με εκείνους που δεν καπνίζουν και η αλληλεπίδραση μεταξύ χρήσης καπνού και οινοπνεύματος στην ανάπτυξη καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, όπως περιγράφεται παρακάτω.
- Η αθηροσκλήρυνση και η κυριότερη επιπλοκή της, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι ισχυρώς συνδεδεμένα με το κάπνισμα. Οι αιτιολογικοί μηχανισμοί σχετίζονται, πιθανώς, με διάφορους παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η ελαττωμένη παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο (λόγω πνευμονοπάθειας σε συνδυασμό με την υποξία από το μονοξείδιο του άνθρακα που παράγεται κατά το κάπνισμα), η οποία συνοδεύεται από αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου, καθώς και ο μειωμένος ουδός για κοιλιακή μαρμαρυγή. Σχεδόν το ένα- τρίτο των καρδιακών προσβολών αποδίδεται στο κάπνισμα. Το κάπνισμα έχει πολλαπλασιαστική επίδραση όταν συνδυάζεται με υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία.

Πίνακας 7-4 Καρκινογόνα ειδικά των οργάνων που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου

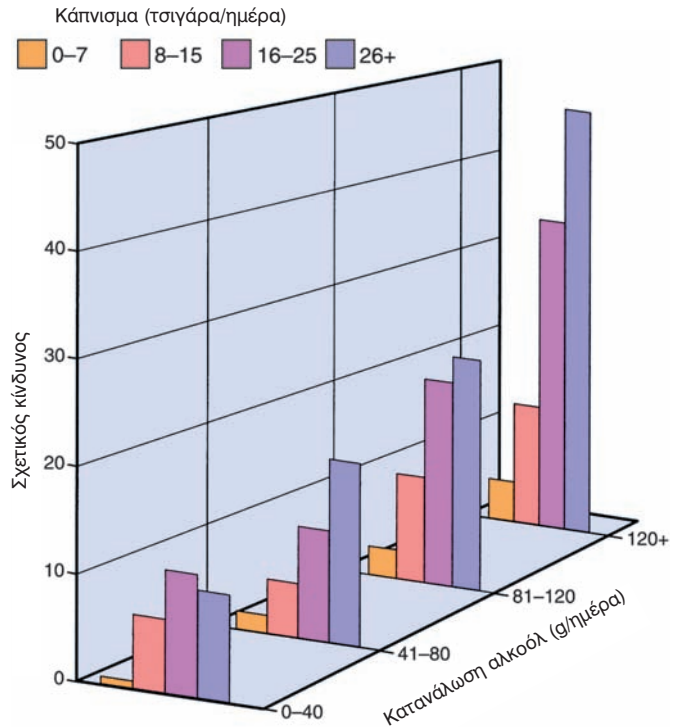
Όργανο	Καρκινογόνο(-α)
Πνεύμονας, λάρυγγας	Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες 4-(Μεθυλνιτροσαμινό)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) Πολώνιο 210
Οισοφάγος	N'-Νιτροσονορικοτίνη (NNN)
Πάγκρεας	NNK (:)
Ουροδόχος κύστη	4-Αμινοδιφαινύλιο, 2-ναφθαλιναμίνη
Στοματική κοιλότητα: κάπνισμα	Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, NNK, NNN
Στοματική κοιλότητα: πρέζα	NNK, NNN, πολώνιο 210

Δεδομένα από Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.



Εικόνα 7-8 Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα καθορίζεται από τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται.
[Δεδομένα από Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.]

- Εκτός από τον καρκίνο του πνεύμονα, το κάπνισμα συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου, του παγκρέατος και της ουροδόχου κύστης. Στον Πίνακα 7-4 αναγράφονται τα ειδικά για κάθε όργανο καρκινογόνα που περιέχονται στον καπνό.
- Ο συνδυασμός της χρήσης καπνού (με μάσηση ή κάπνισμα) και της κατανάλωσης αλκοόλ πολλαπλασιάζει τους κινδύνους για ανάπτυξη καρκίνου στη στοματική κοιλότητα, τον λάρυγγα και τον οισοφάγο. Ένα παράδειγμα των καρκινογόνων αλληλεπιδράσεων όλων αυτών των βλαπτικών παραγόντων παρουσιάζεται παρακάτω όσον αφορά στον καρκίνο του λάρυγγα (Εικόνα 7-9).
- Στις εγκύους που καπνίζουν, ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών και πρόωρων τοκετών είναι αυξημένος, ενώ τα έμβρυα εμφανίζουν καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης (Κεφάλαιο 6). Ωστόσο, το βάρος γέννησης των βρεφών που γεννιούνται από μητέρες που σταμάτησαν το κάπνισμα πριν την εγκυμοσύνη είναι φυσιολογικό.
- Η έκθεση σε περιβάλλον καπνιστών (παθητικό κάπνισμα) σχετίζεται, επίσης, με τις ίδιες επιζήμιες επιδράσεις. Υπολογίζεται ότι ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα στους μη καπνιστές που εκτίθενται σε περιβάλλον καπνιστών είναι περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με των μη καπνιστών που δεν εκτίθενται στον καπνό. Στις Η.Π.Α., οι περίπου 3.000 θάνατοι τον χρόνο από καρκίνο του πνεύμονα μη καπνιστών, άνω των 35 ετών, μπορούν να αποδοθούν στο παθητικό κάπνισμα. Ακόμη πιο εντυπωσιακός είναι ο αυξημένος κίνδυνος αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων και θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μελέτες αναφέρουν ότι κάθε χρόνο 30.000 έως 60.000 θάνατοι από καρδιοπάθεια στις Η.Π.Α. σχετίζονται με το παθητικό κάπνισμα. Τα παιδιά που ζουν σε οικογένεια με έναν ενήλικο που καπνίζει έχουν αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών παθήσεων και άσθματος. Η παθητική εισπνοή του καπνού του τσιγάρου από μη καπνιστές εκτιμάται με τη μέτρηση των επιπέδων της κοτινίνης στο αίμα, ενός μεταβολίτη της νικοτίνης. Η μέση τιμή των επιπέδων της κοτινίνης στους μη καπνιστές έχει μειωθεί περισσότερο από 60% κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών, λόγω της απαγόρευσης του καπνίσματος σε



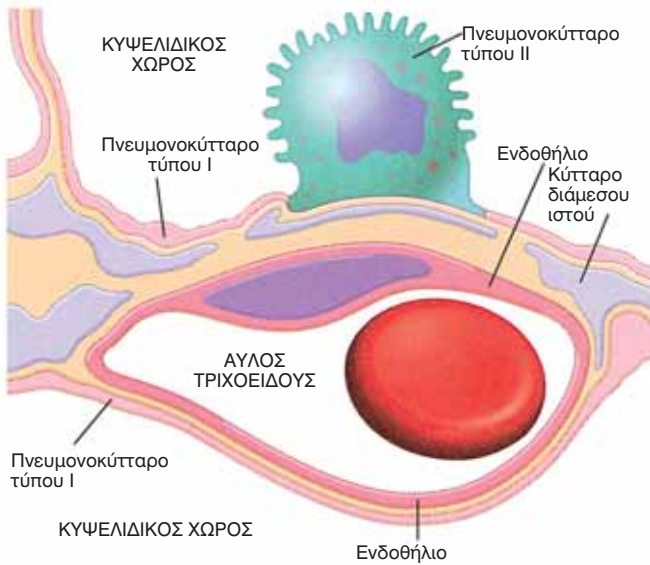
Εικόνα 7-9 Πολλαπλασιαστική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του λάρυγγα, από την αλληλεπίδραση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ.
[Δεδομένα από Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.]

δημόσιους χώρους. Ωστόσο, η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου στο οικιακό περιβάλλον παραμένει μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας, ιδίως για τα παιδιά. Είναι σαφές ότι η παροδική ευχαρίστηση μιας ρουφηξιάς (καπνού) ακολουθείται από βαρύ μακροπρόθεσμο τίμημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κάπνισμα και επιδράσεις στην υγεία

- Το κάπνισμα είναι το αίτιο θανάτου που επιδέχεται πρόληψη στον μεγαλύτερο βαθμό.
- Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περισσότερες από 2.000 ουσίες. Μεταξύ αυτών είναι η νικοτίνη, η οποία ευθύνεται για τον εθισμό στον καπνό, καθώς και ισχυρά καρκινογόνα, κυρίως πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, νιτροζαμίνες και αρωματικές αμίνες.
- Το κάπνισμα ευθύνεται για το 90% των καρκίνων στον πνεύμονα. Προκαλεί, επίσης, καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του φάρυγγα, του οισοφάγου και του στομάχου, της ουροδόχου κύστης και του νεφρού, καθώς και ορισμένες λευχαιμίες. Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα.
- Η μάσηση φύλλων καπνού αποτελεί σημαντικό αίτιο καρκίνου της στοματικής κοιλότητας. Η χρήση καπνού αλληλεπιδρά με την κατανάλωση αλκοόλ, πολλαπλασιάζοντας τον κίνδυνο για καρκίνο του λάρυγγα, και αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα λόγω επαγγελματικής έκθεσης σε αμιάντο, ουράνιο και άλλους παράγοντες.
- Η χρήση καπνού αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρυνση και έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσο και αγγειοεγκεφαλική νόσο. Στους πνεύμονες, εκτός από τον καρκίνο, προκαλεί εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα και χρόνια αποφρακτική νόσο.



Εικόνα 12-1 Μικροσκοπική δομή του κυψελιδικού τοιχώματος. Προσέξτε, ότι η βασική μεμβράνη (*κίτρινη*) είναι λεπτή στη μια πλευρά και αυξάνει σε πάχος στις θέσεις όπου βρίσκεται σε συνέχεια με το διάμεσο χώρο. Απεικονίζονται τμήματα κυττάρων του διαμέσου ιστού.

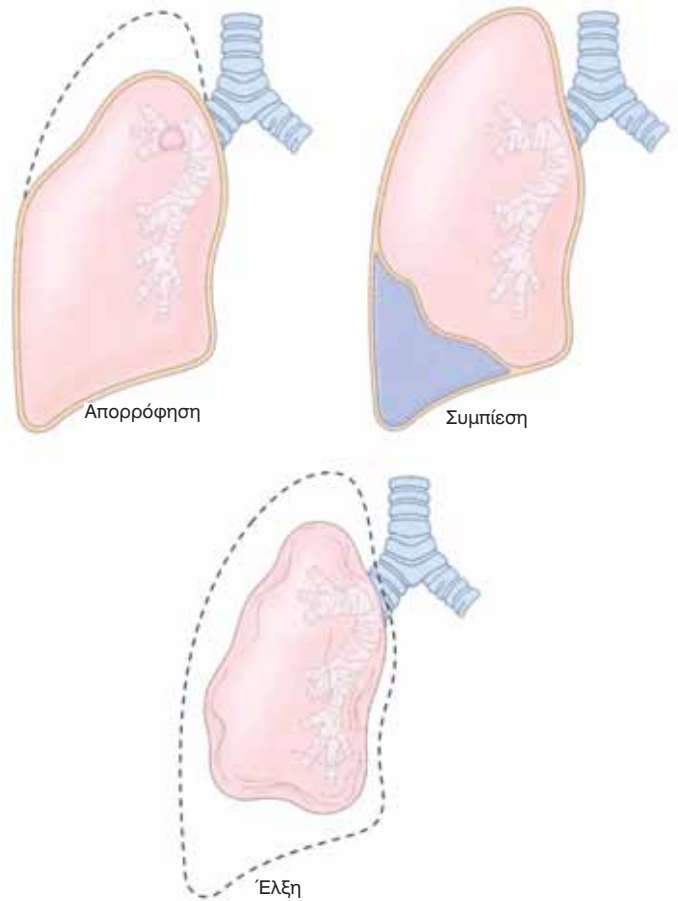
- Λίγα κυψελιδικά μακροφάγα βρίσκονται συνήθως ελεύθερα μέσα στον κυψελιδικό χώρο. Στον ενήλικα, τα μακροφάγα συχνά περιέχουν φαγοκυτταρωμένα σωματίδια άνθρακα.

Υπάρχουν πολλές πρωτοπαθείς πνευμονικές νόσοι, οι οποίες σε γενικές γραμμές διαχωρίζονται σε αυτές που κατ'εξοχήν προσβάλλουν (1) τους αεραγωγούς, (2) τον διάμεσο ιστό και (3) το πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Φυσικά, ο διαχωρισμός αυτός δεν είναι απόλυτα εύστοχος, καθώς, στην πραγματικότητα, η νόσος σε ένα τμήμα συνοδεύεται συνήθως από μεταβολές στη μορφολογία και στη λειτουργία και άλλου τμήματος.

ΑΤΕΛΕΚΤΑΣΙΑ

Ατελεκτασία είναι η απώλεια πνευμονικού όγκου, η οποία προκαλείται από την *ανεπαρκή έκπτυξη των αεροφόρων χώρων*. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διοχέτευση του ανεπαρκώς οξυγονωμένου αίματος από τις πνευμονικές αρτηρίες στις πνευμονικές φλέβες, δημιουργώντας έτσι μια διαταραχή της ισορροπίας αερισμού-αιμάτωσης και υποξία. Βάσει του υποκείμενου μηχανισμού ή της κατανομής της σύμπτωσης των τοιχωμάτων των κυψελίδων, η ατελεκτασία διακρίνεται σε τρεις τύπους (Εικόνα 12–2).

- *Ατελεκτασία εξ απορροφήσεως*. Συμβαίνει όταν μία απόφραξη εμποδίζει τον αέρα να φθάσει στους τελικούς αεραγωγούς. Ο αέρας που ήδη υπάρχει στους αεραγωγούς απορροφάται βαθμιαία με αποτέλεσμα σύμπτωση των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Ανάλογα με το επίπεδο της απόφραξης των αεραγωγών, η ατελεκτασία μπορεί να αφορά σε ολόκληρο τον πνεύμονα, σε ένα λοβό ή σε ένα ή περισσότερα τμήματα του λοβού. Η πιο κοινή αιτία ατελεκτασίας εξ απορροφήσεως είναι η απόφραξη ενός βρόγχου από βύσμα βλέννης ή βλεννοπυώδους εκκρίματος. Αυτό συμβαίνει συχνά μετεγχειρητικά,



Εικόνα 12-2 Διάφοροι τύποι επίκτητης ατελεκτασίας.

αλλά μπορεί, επίσης, να είναι μια επιπλοκή βρογχικής άσθματος, βρογχεκτασίας, χρόνιας βρογχίτιδας, όγκου ή εισρόφησης ξένου σώματος, ιδίως στα παιδιά.

- *Ατελεκτασία λόγω συμπίεσης*. Η ατελεκτασία λόγω συμπίεσης (μερικές φορές αναφέρεται ως *παθητική ή ατελεκτασία χαλάρωσης*), συνήθως σχετίζεται με άθροιση υγρού, αίματος ή αέρα στην υπεζωκοτική κοιλότητα, η οποία προκαλεί, μηχανικά, σύμπτωση των τοιχωμάτων του παρακείμενου πνεύμονα. Αυτό παρατηρείται συχνά στις πλευριτικές συλλογές, που προκαλούνται συνήθως από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η διαφυγή αέρα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (πνευμοθώρακας) οδηγεί επίσης σε συμπίεστική ατελεκτασία. Η ατελεκτασία στη βάση των πνευμόνων οφείλεται σε άνοδο του διαφράγματος, συνήθως σε κληίρειες ασθενείς, σε ασθενείς με ασκίτη και σε ασθενείς κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή και μετεγχειρητικά.
- *Ατελεκτασία λόγω έλξεως*. Η ατελεκτασία λόγω έλξεως (ή λόγω *ουλοποίησης*) συμβαίνει όταν ινωτικές αλλοιώσεις στον πνεύμονα ή στον υπεζωκότα, είτε τοπικές είτε γενικευμένες, εμποδίζουν την έκπτυξη του πνεύμονα και αυξάνουν την ελαστική σύμπτυξη κατά τη διάρκεια της εκπνοής.

Η ατελεκτασία (εκτός από αυτήν που προκαλείται από έλξη) είναι δυνητικά αναστρέψιμη και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα, ώστε να αποφευχθεί η υποξαιμία και η λοίμωξη του ατελεκτατικού πνεύμονα.

ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ο όρος *οξεία πνευμονική βλάβη* περιλαμβάνει ένα φάσμα αμφοτερόπλευρων πνευμονικών βλαβών (ενδοθηλίου και επιθηλίου), οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε διάφορες καταστάσεις. Κλινικά, η οξεία πνευμονική βλάβη εκδηλώνεται ως (1) οξείας έναρξης δύσπνοια, (2) μειωμένη πίεση αρτηριακού οξυγόνου (υποξαιμία) και (3) εμφάνιση αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθήσεων στην ακτινογραφία θώρακος, όλα επί απουσίας κλινικών ενδείξεων πρωτοπαθούς αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Επειδή οι πνευμονικές διηθήσεις στην οξεία πνευμονική βλάβη οφείλονται, συνήθως, σε βλάβη της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης παρά σε αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (Κεφάλαιο 10), αποτελούν παράδειγμα *μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος*. Η οξεία πνευμονική βλάβη μπορεί να εξελιχθεί στο περισσότερο σοβαρό *σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας*, το οποίο περιγράφεται στη συνέχεια.

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που οφείλεται σε διάχυτη βλάβη του επιθηλίου των κυψελίδων και του ενδοθηλίου των τριχοειδών. Η έναρξη είναι αιφνίδια, απειλητική για τη ζωή, αναπνευστική ανεπάρκεια, κυάνωση και σοβαρή υποξαιμία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με οξυγόνο και μπορεί να εξελιχθεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Η ιστολογική εικόνα του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, στον πνεύμονα, είναι γνωστή ως *διάχυτη κυψελιδική βλάβη*. Το σύνδρομο εμφανίζεται σε πολλές κλινικές καταστάσεις και σχετίζεται είτε με άμεση βλάβη στον πνεύμονα είτε εμμέσως στα πλαίσια συστηματικής νόσου (Πίνακας 12–1). Υπενθυμίζεται ότι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού έχει διαφορετική παθογένεια και οφείλεται σε πρωτογενή έλλειψη επιφανειοδραστικού παράγοντα.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη σχηματίζεται από δυο ξεχωριστούς φραγμούς: το ενδοθήλιο των τριχοειδών και το επιθήλιο των κυψελίδων. Στο *σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η ακεραιότητα του φραγμού αυτού διαταράσσεται από βλάβη είτε του ενδοθηλίου είτε του επιθηλίου είτε, συχνότερα, αμφοτέρων*. Οι οξείες συνέπειες της βλάβης της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης περιλαμβάνουν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και «υπερχείλιση» των κυψελίδων, απώλεια της ικανότητας διάχυσης και γενικευμένες διαταραχές του επιφανειοδραστικού παράγοντα, λόγω βλάβης των πνευμονοκυττάρων τύπου II (Εικόνα 12–3). Αν και η κυτταρική και μοριακή βάση της οξείας πνευμονικής βλάβης και του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας εξακολουθούν να αποτελούν πεδίο έντονης έρευνας, πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι, στο σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας η πνευμονική βλάβη οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας των ευοδωτικών της φλεγμονής και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Περίπου 30 λεπτά μετά από ένα οξύ ερέθισμα, παρατηρείται αυξημένη σύνθεση ιντερλευκίνης 8 (IL-8), ενός ισχυρού παράγοντα χημειοταξίας και ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων, από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Η απελευθέρωση IL-8 και παρόμοιων παραγόντων, όπως της IL-1 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), οδηγεί σε ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και σε κατακράτηση και ενε-

Πίνακας 12-1 Κλινικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

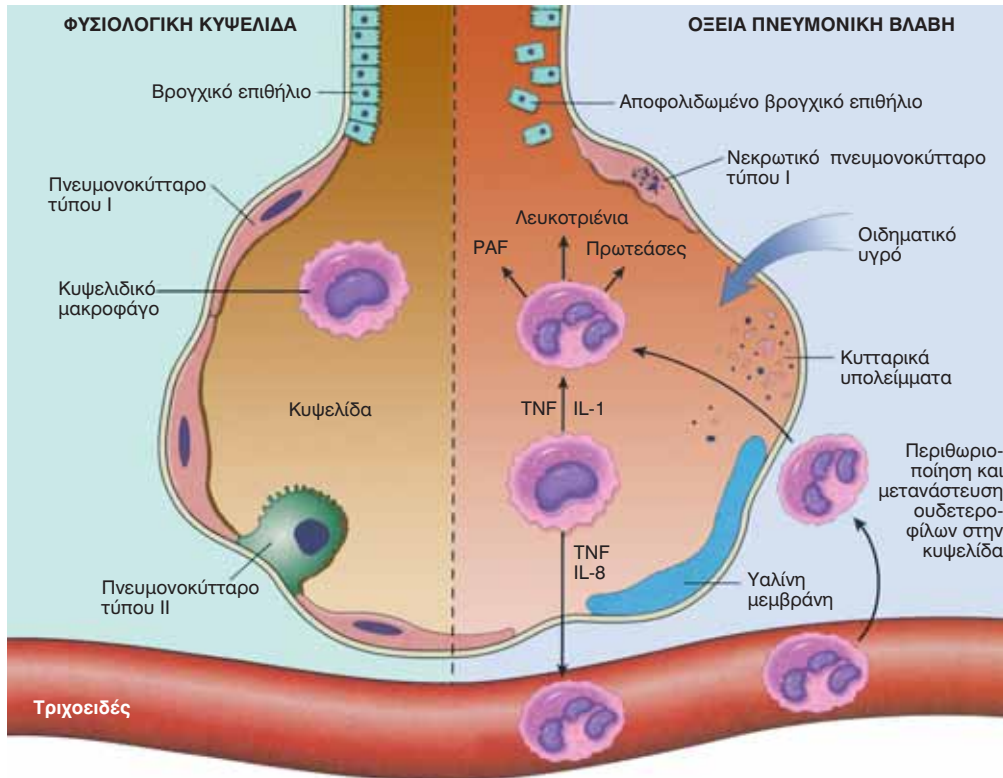
Άμεση πνευμονική βλάβη	Έμμεση πνευμονική βλάβη
Συνήθεις αιτίες	
Πνευμονία	Σήψη
Εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου	Σοβαρό τραύμα με καταπληξία
Ασυνήθεις αιτίες	
Πνευμονική θλάση	Καρδιοπνευμονική παράκαμψη (bypass)
Λιπώδης εμβολή	Οξεία παγκρεατίτιδα
Σχεδόν πνιγμός	Υπερδοσολογία φαρμάκων
Βλάβη από εισπνοή ερεθιστικών αερίων	Μετάγγιση παραγώνων αίματος
Βλάβη από επαναιμάτωση μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα	Ουραιμία

Τροποποιημένο από το Ware L.B Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342: 1334, 2000.

γοποίηση των ουδετερόφιλων στα τριχοειδή του πνεύμονα. **Θεωρείται ότι τα ουδετερόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.** Η ιστολογική εικόνα στα αρχικά στάδια της νόσου χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένου αριθμού ουδετερόφιλων μέσα στα τριχοειδή, στον διάμεσο ιστό και στις κυψελίδες. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν διάφορα προϊόντα (π.χ. οξειδωτικούς παράγοντες, πρωτεάσες, παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και λευκοτριένια) που προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο και στο επιθήλιο των κυψελίδων. Η συνδυασμένη επίθεση στο ενδοθήλιο και στο επιθήλιο διαιωνίζει τη διαρροή από τα αγγεία και την απώλεια της επιφανειοδραστικής ουσίας, με αποτέλεσμα η κυψελιδική μονάδα να καθίσταται ανίκανη για έκπτυξη. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καταστροφικές δυνάμεις που εξαπολύονται από τα ουδετερόφιλα, μπορούν να αντιμετωπιστούν από μια σειρά ενδογενών αντιπρωτεασών, αντιοξειδωτικών παραγόντων και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-10), των οποίων η παραγωγή αυξάνεται με τη δράση των ευοδωτικών της φλεγμονής κυτταροκινών. Τελικά, ο βαθμός της ιστικής βλάβης και της βαρύτητας της κλινικής εικόνας του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ καταστροφικών και προστατευτικών παραγόντων.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Κατά την *οξεία φάση του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας* οι πνεύμονες είναι βαθυέρυθροι, συμπαγείς χωρίς αέρα και σκληροί. Μικροσκοπικά, παρατηρείται συμφόρηση των τριχοειδών, νέκρωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων, διάμεσο και ενδοκυψελιδικό οίδημα και αιμορραγία, καθώς και (ιδίως επί σήψης) αθροίσεις ουδετερόφιλων στα τριχοειδή. Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παρουσία **υαλίνης μεμβράνης**, που επενδύει τους διατεταμένους κυψελιδικούς πόρους (Εικόνα 12–4). Οι μεμβράνες αυτές αποτελούνται από οιδηματικό υγρό πλούσιο σε ινώδες, αναμεμιγμένο με υπολείμματα νεκρωτικών επιθηλιακών κυττάρων. Γενικά, η εικόνα μοιάζει εντυπωσιακά με αυτήν του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (Κεφάλαιο 6). Κατά το **στάδιο της οργάνωσης** παρατηρείται εκσεσημασμένη υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II, σε μια προσπάθεια αναγέννησης του επιθηλίου των κυψελί-



Εικόνα 12-3 Φυσιολογική κυψελίδα (αριστερή πλευρά) συγκριτικά με την κυψελίδα που έχει υποστεί βλάβη κατά την πρώιμη φάση της οξείας πνευμονικής βλάβης και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Υπό την επίδραση ευοδωτικών της φλεγμονής κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης 8 (IL-8), της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) (που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα), τα ουδετερόφιλα αρχικά περιθωριοποιούνται στη πνευμονική μικροκυκλοφορία και στη συνέχεια μεταναστεύουν στον κυψελιδικό χώρο, όπου ενεργοποιούνται. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν διάφορους παράγοντες, όπως λευκοτριένια, οξειδωτικούς παράγοντες, πρωτεάσες και παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), που συμβάλλουν στην τοπική ιστική βλάβη, στην άθροιση οίδηματώδους υγρού στους αεροφόρους χώρους, στην απενεργοποίηση της επιφανειοδραστικής ουσίας και στο σχηματισμό υαλίνης μεμβράνης. Ακολούθως, η απελευθέρωση των ινωδογενετικών κυτταροκινών που προέρχονται από τα μακροφάγα, όπως ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF) διεγείρουν την ανάπτυξη ινοβλαστών και την εναπόθεση κολλαγόνου, διεργασίες που σχετίζονται με τη φάση αποκατάστασης της βλάβης.

(Τροποποιημένο από το Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334,2000)

δων. Η αποδρομή των αλλοιώσεων είναι ασυνήθης. Πιο συχνά υπάρχει οργάνωση του εξιδρώματος και ενδοκυψελιδική ίνωση. Ακολουθεί εκσεσημασμένη πάχυνση των κυψελιδικών διαφραγμάτων, η οποία οφείλεται σε υπερπλασία των κυττάρων του διάμεσου ιστού και εναπόθεση κολλαγόνου.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Περίπου το 85% των ασθενών αναπτύσσει το κλινικό σύνδρομο οξείας πνευμονικής βλάβης ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας εντός 72 ωρών από την αρχική προσβολή. Με τη βελτίωση της υποστηρικτικής θεραπείας, η θνησιμότητα για τις 190.000 περιπτώσεις που παρατηρούνται ετησίως έχει μειωθεί από 60% στο 40% την τελευταία δεκαετία. Στους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία, η υποκείμενη βακτηριαιμία (σηψαιμία) και η ανάπτυξη ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (ιδιαίτερα καρδιακής, νεφρικής ή ηπατικής). Εάν ο ασθενής επιβιώσει από το οξύ στάδιο, μπορεί να αναπτυχθεί διάχυτη διάμεση ίνωση, η οποία επιτείνει την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς που επιβιώνουν της οξείας προσβολής και δεν υφίστανται χρόνιες συνέπειες, η φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία αποκαθίσταται εντός 6 έως 12 μηνών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

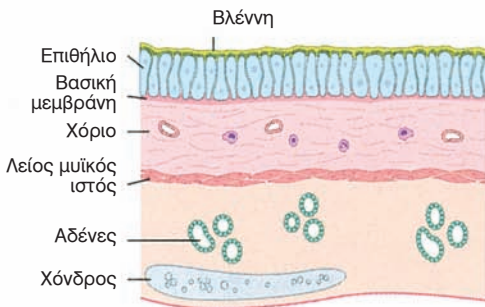
Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

- Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας είναι ένα κλινικό σύνδρομο προοδευτικής αναπνευστικής ανεπάρκειας που προκαλείται από διάχυτη κυψελιδική βλάβη σε περίπτωση σηψαιμίας, σοβαρού τραύματος ή διάχυτης πνευμονικής λοίμωξης.
- Τα ουδετερόφιλα και τα προϊόντα τους παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου, προκαλώντας ενδοθηλιακή και επιθηλιακή βλάβη.
- Η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα είναι αυτή του κυψελιδικού οιδήματος, της επιθηλιακής νέκρωσης, της συσσώρευσης ουδετερόφιλων και της επικάλυψης των κυψελιδικών πόρων με υαλίνη μεμβράνη.

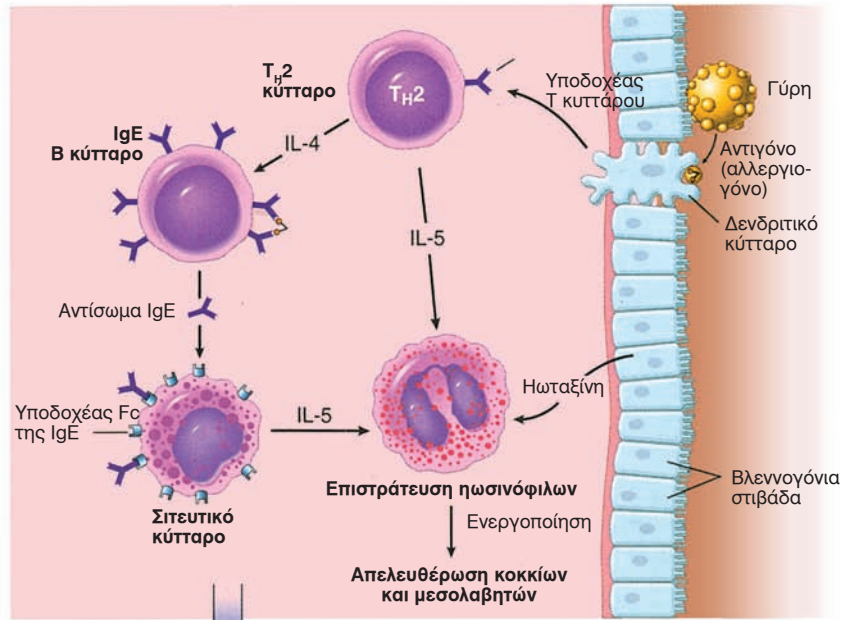
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Οι διάχυτες πνευμονικές νόσοι ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: (1) την αποφρακτική νόσο (των αεραγωγών), η οποία χαρακτηρίζεται από τον περιορισμό της ροής του αέρα, συνήθως λόγω της αυξημένης αντίστασης που προκαλεί η μερική ή πλήρης απόφραξη σε οποιοδήποτε επίπεδο

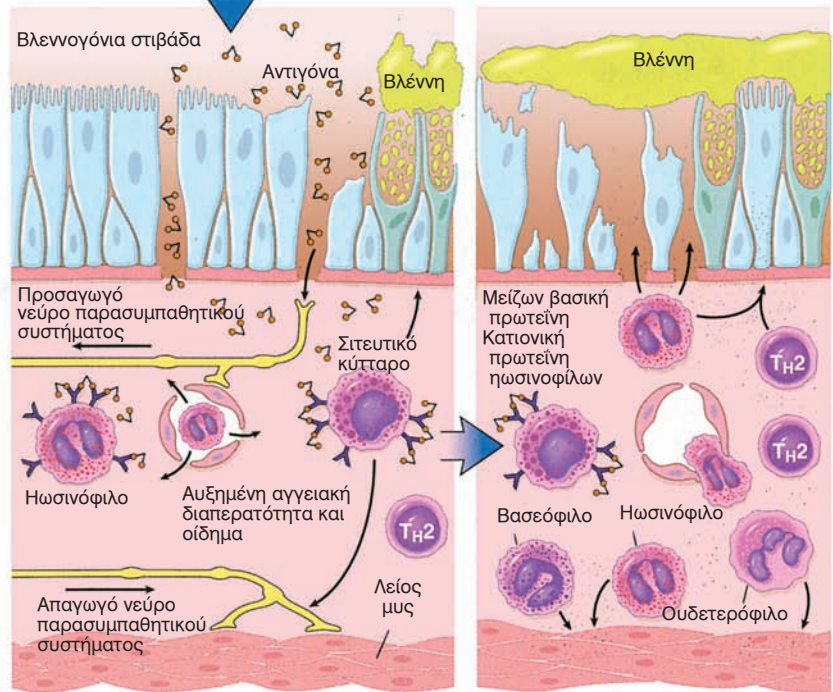
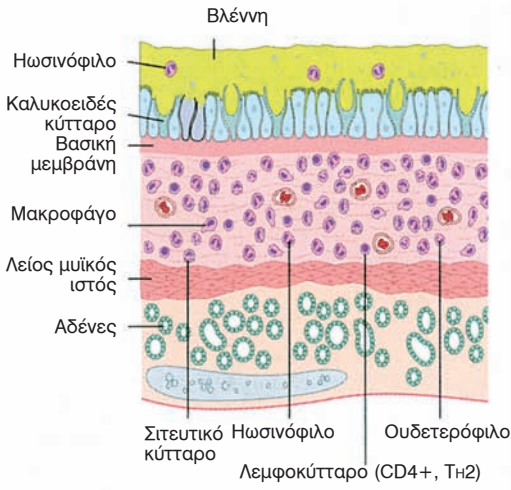
A. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΣ



Γ. ΠΥΡΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



B. ΑΕΡΑΓΩΓΟΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ



Δ. ΑΜΕΣΗ ΦΑΣΗ (ΛΕΠΤΑ ΤΗΣ ΩΡΑΣ)

Ε. ΟΪΜΙΜΗ ΦΑΣΗ (ΩΡΕΣ)

Εικόνα 12-11 A και B. Σύγκριση φυσιολογικού βρόγχου με τον βρόγχο ασθματικού ασθενούς. Παρατηρήστε τη συσώρευση βλέννης στον αυλό, του βρόγχου, που είναι αποτέλεσμα της αύξησης του αριθμού των βλεννοεκκριτικών καλικοειδών κυττάρων στον βλεννογόνο και της υπερτροφίας των υποβλεννογόνιων αδένων. Επιπλέον, υπάρχει έντονη χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση λόγω επιστράτευσης ηωσινοφίλων, μακροφάγων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων. Η βασική μεμβράνη κάτωθεν του επιθηλίου είναι παχυσμένη και τα λεία μυϊκά κύτταρα παρουσιάζουν υπερτροφία και υπερπλασία. Γ. Τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αντιγόνα) κινητοποιούν μια απόκριση που κυριαρχείται από T_{H2} κύτταρα, η οποία εννοεί την παραγωγή IgE και την επιστράτευση ηωσινοφίλων (ευαισθητοποίηση). Δ. Κατά την επανέκθεση στο αντιγόνο, πυροδοτείται η άμεση αντίδραση από τη διασταυρούμενη σύνδεση της IgE που δεσμεύεται από τους υποδοχείς IgE των σιτευτικών κυττάρων στους αεραγωγούς. Τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν προσχηματισμένους μεσολαβητές. Γενικά, είτε απευθείας είτε μέσω νευρωνικών ανατακλαστικών, οι μεσολαβητές προκαλούν βρογχόσπασμο, αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και την παραγωγή βλέννης και επιστρατεύουν, από το αίμα, περισσότερα κύτταρα που απελευθερώνουν μεσολαβητές. Ε. Η άφιξη των επιστρατευθέντων λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα) σηματοδοτεί την έναρξη της όψιμης φάσης του άσθματος και έναν νέο κύκλο απελευθέρωσης μεσολαβητών από λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα. Κάκωση στα επιθηλιακά κύτταρα προκαλούν, επίσης, και άλλοι παράγοντες, ιδίως από τα ηωσινόφιλα (π.χ., μείζων βασική πρωτεΐνη, κατιονική πρωτεΐνη ηωσινοφίλων).