

## REAȚIA INFLAMATORIE

### 2.1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Inflamația este o reacție de apărare nespecifică a organismului, declanșată în urma pătrunderii în țesuturile sănătoase a unor agenți patogeni, care au o intensitate ce depășește “pragul” minim de rezistență necesar producerii leziunilor tisulare.

Mecanismele fiziopatologice ale procesului inflamator sunt similare, indiferent de natura agentului etiologic, ce poate fi reprezentat de:

- microorganisme: bacterii, virusuri, paraziți, fungi, ricketsii
- factori fizici: macro/microtraumatisme, energia electrică, radiații ionizante/neionizante, temperatura scăzută/ridică
- factori chimici exogeni: acizi, baze, diverse medicamente (paracetamol, aspirină, dextran – în anumite doze)
- factori chimici endogeni: acizii biliari, acidul clorhidric, ureea, amoniacul, enzimele din sucul pancreatic
- proliferări neoplazice sau reactive
- distrugerile tisulare (infarct) și produșii eliberați în urma lor

Reacția inflamatorie prezintă trei etape evolutive:

- **etapa de declanșare** se produce fie în urma stimulării directe a terminațiilor nervoase senzitive, fie datorită alterărilor produse de agentul patogen la nivelul țesutului interstițial al vaselor sanguine, fibrelor de colagen și necolagenice, determinând leziuni directe, dar și indirecte prin acțiunea enzimelor lizozomale

- **etapa efectoare** cuprinde eliberarea mediatorilor inflamației (factori moleculari) și modificările de dinamică vasculară și celulară
- **etapa de vindecare** se caracterizează prin migrarea fibroblaștilor la nivelul focarului inflamator (fibroplazie) unde vor sintetiza colagen; apar vase sanguine de neo-formație (angiogeneză), proliferază celulele parenchimatose din jur, luând naștere același tip de țesut care a fost alterat anterior

## 2.2. DINAMICA MODIFICĂRILOR VASCULARE

**Vasoconstricția**, prima modificare a calibrului vascular, este produsă de reflexul de axon declanșat de agentul etiologic și întreținută de sistemul simpatic prin eliberare locală de catecolamine. Are rolul de a bloca propagarea bacteriilor și resturilor celulare în circulația sistemică. Prezintă o durată foarte scurtă, de câteva secunde, ca urmare a degradării catecolaminelor de către monoaminoxidaze.

**Vasodilația activă** arteriolo-capilară, cea de a doua modificare a calibrului vascular, apare datorită intervenției sistemului parasimpatic. Se caracterizează prin creșterea numărului de capilare active, a vitezei de circulație a sângelui și a debitului sanguin (de aproximativ 10 ori) contribuind astfel la blocarea transmiterii infecției prin spălarea zonei lezate. Această etapă a modificărilor se mai numește și hiperemie reactivă ca urmare a semnelor clinice apărute: eritem (**rubor**) și creșterea temperaturii locale (**calor**).

**Vasodilația pasivă (paralitică/paraplegică)** în care vasele sanguine nu mai răspund la niciun stimul vasoconstrictor este determinată de acumularea locală de produși de catabolism (acid lactic, CO<sub>2</sub>) ce produc acidoză.

Scăderea progresivă a fluxului sanguin, până la stază, este urmată de hipoxie (transpunerea metabolismului celular, la anaerobioză) datorită diminuării aportului de  $O_2$  și a spolierii de  $O_2$  a sângelui. Hipoxia la nivel celular determină o scădere a ATP-ului (adenozintrifosfatului), o intensificare a glicolizei și o creștere a permeabilității pentru  $Na^+$  și  $Ca^{2+}$ .

În urma eliberării mediatorilor inflamației (histamină și serotonină) se induce o creștere a permeabilității pereților capilarelor cu trecerea plasmei în spațiul interstițial. Datorită pierderilor de proteine din capilare se constată o presiune coloid osmotică scăzută intravascular și crescută interstițial precum și o presiune hidrostatică intracapilară crescută, având ca rezultat acumularea exudatului în țesutul interstițial, iar din punct de vedere clinic apariția edemului (**tumor**). Atât acidoza locală cât și mediatorii inflamației (cascada kininelor) determină instalarea unei senzații dureroase (**dolor**) pulsatile însoțită de impotență funcțională (**functio laesa**).

Totodată, o contribuție importantă în încetinirea fluxului sangvin și în apariția stazei o au comprimarea venulelor de către exudat, tumefierea endoteliului în urma acidozei locale și vâscozitatea sanguină crescută datorită agregării de trombocite și hematii.

### 2.3. DINAMICA MODIFICĂRILOR LEUCOCITARE

Etapele extravazării leucocitare până în centrul focarului inflamator sunt localizate:

- la nivelul lumenului – marginația, rularea și aderarea
- de-a lungul endoteliului – diapedeza (transmigrarea)
- la nivelul țesutului interstițial – migrarea.

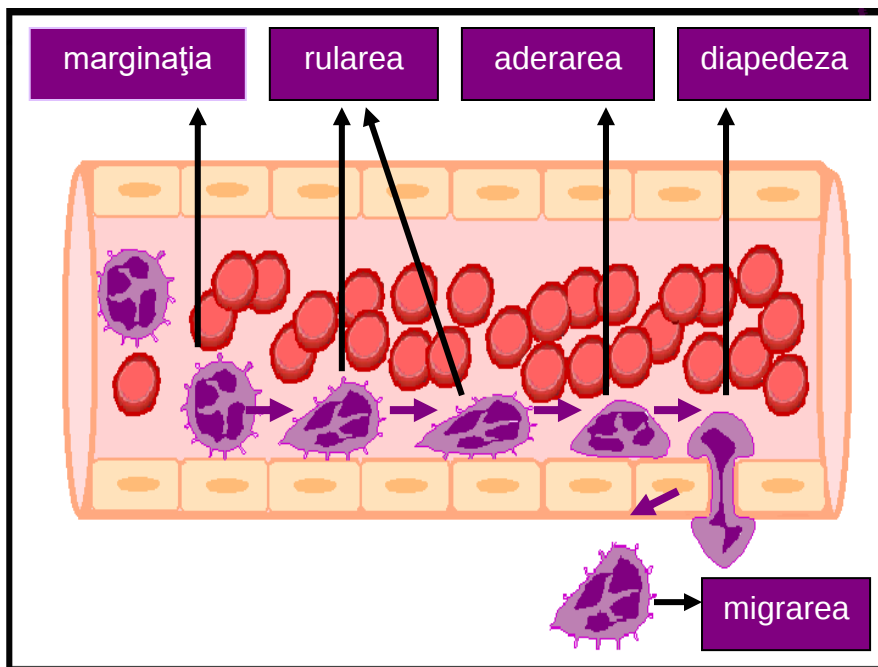


Fig. 2.1. Etapele modificărilor leucocitare

În inflamație, condițiile hemodinamice normale suferă modificări datorită scăderii vitezei de circulație a sângelui, creșterii permeabilității membranare și hipoxiei. Datorită acestor aspecte patologice, leucocitele părăsesc coloana centrală de flux sanguin către zonele laterale (marginale) ale pereților vasculari, depunându-se de-a lungul suprafeței endoteliale – fenomen numit **marginație**. Ulterior, datorită modificării formei leucocitelor, acestea se rostogolesc inițial individual și apoi grupate – fenomen ce se numește **rulare**. Stabilirea unor legături mobile și laxe (reversibile) urmate de alte contacte mult mai strânse (ireversibile) între leucocite și celulele endoteliale – poartă denumirea de **aderare**.

Aderarea rapidă, reversibilă, se realizează cu ajutorul selectinelor – care sunt glicoproteine transmembranare:

- selectina P se găsește pe suprafața endotelială și se leagă de receptorii leucocitari reprezentați de grupări de acid sialic ale antigenului Lewis X: PSGL-1 (ligand granular pentru selectina P)
- selectina E prezintă pe membrana celulelor endoteliale are mai mulți contraliganzi pe suprafața leucocitelor: grupări de acid sialic ale antigenului Lewis X: PSGL-1 și ESL-1 (ligand pentru selectina E)
- selectina L, aflată pe leucocite, se leagă de structuri glucidice prezente pe celule endoteliale: Gly-CAM1.

Aderarea stabilă, ireversibilă, la endoteliu se face prin intermediul integrinelor care se află pe suprafața leucocitară:

- LFA-1 și Mac-1, care se leagă de ICAM-1 (molecula 1 de adeziune intercelulară) din familia imunoglobulinelor.
- VLA 4 se leagă de VCAM-1 (molecula 1 de adeziune a celulelor vasculare) din familia imunoglobulinelor

Traversarea leucocitelor prin endoteliul vascular până la nivelul interstițiului – se numește **diapedeză**. Acest proces se realizează cu ajutorul unui pseudopod leucocitar ce se inseră într-o joncțiune interendotelială mărită prin hiperpermeabilizare și deschisă în urma eliberării din leucocite a unui factor cu această proprietate și a unor cantități mici de collagenază ce lizează parțial membrana bazală a endoteliului.

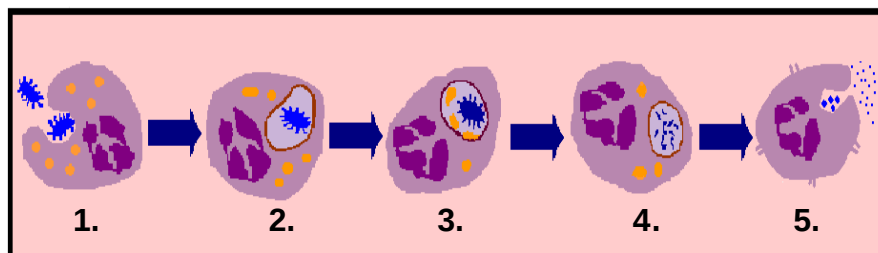
La nivelul țesutului interstițial, leucocitele își măresc capacitatea de deplasare (chemokinezia) ajungând până în centrul focarului inflamator – proces numit **migrare**.

Deplasarea leucocitelor de-a lungul unui gradient chimic de substanțe chemoattractante ce le atrag, le activează metabolic și le direcționează, poartă numele de chemotaxie. Factorii chemotactici sunt atât endogeni (tisulari și plasmatici) cât și exogeni, produși eliberați de bacterii.

**Tabel 2.1. Factorii chemotactici**

| <b>FACTORI ENDOGENI</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Plasmatici</b>                                                                                                                                                                          | Frațiuni ale complementului: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub> (anafilatoxina)</li> <li>• C<sub>5b</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> formând un complex trimolecular</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• plasminopeptizii, plasmina</li> <li>• fibrinopeptizii (D, E), fibrina</li> <li>• lizolecitina plasmatică activată</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Tisulari</b>                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• leucotrienele B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)</li> <li>• compuși adenilici: acid adenilic, ATP, ADP</li> <li>• citokine – IL8 este cea mai puternică</li> <li>• glicogenul eliberat din PMN lezate</li> <li>• fragmente de colagen și alte proteine degradate</li> <li>• peptide rezultate din degradarea locală a unor proteine proprii</li> </ul> |
| <b>FACTORI EXOGENI (BACTERIENI)</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• lipopolizaharidele din pereții bacterieni</li> <li>• compuși rezultați din metabolismul bacterian (FLM = formil-metil-leucil peptidul)</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Ajunse la nivelul focarului inflamator, neutrofilele și macrofagele fagocitează resturile de celule moarte, țesuturile necrozate sau particulele străine prezente la acest nivel. Procesul de fagocitoză cuprinde mai multe etape.

**Fig. 2.2. Etapele procesului de fagocitoză**

- Recunoașterea și atașarea elementului țintă se face prin opsonizare. Cele mai importante opsonine sunt fragmentul Fc al IgG și fragmentul C<sub>3b</sub> al complementului care au ca receptori leucocitari FcγR respectiv CR1, 2, 3 **(1.)**
- Ingestia și endocitoza microorganismului au ca rezultat formarea fagozomului prin emiterea de pseudopode care vor îngloba particula țintă într-o vacuolă de fagocitoză. Mai mulți fagozomi se unesc într-o veziculă formând endozomul **(2.)**
- Prin fuziunea membranei fagozomului cu cea a granulelor lizozomale se formează fagolizozomul, la nivelul căruia are loc degradarea produsului ingurgitat sub acțiunea enzimelor lizozomale **(3.)**
- Distrugerea microorganismului are loc atât prin mecanisme dependente cât și independente de consumul de O<sub>2</sub>. Structurile alterate ale agentului patogen sunt degradate printr-un proces dependent de O<sub>2</sub>, ca urmare a acțiunii peroxidului de hidrogen, care se formează în prezența mieloperoxidazei eliberată din granulațiile PMN. Detritusurile sunt distruse printr-un proces independent de O<sub>2</sub> datorită pH-ului acid produs în interiorul fagolizozomului prin acumularea de acid lactic. **(4.)**

## 2.4. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII

**Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)** este un test simplu, dar nespecific care în cadrul procesului inflamator prezintă **valori crescute** peste limita superioară a celor normale, chiar și după ameliorarea semnelor clinice.

VSH se determină prin metoda Westergren, iar valorile normale sunt:

- 5-7mm (1h) și 8-12mm (2h) – la bărbați
- 6-10mm (1h) și 8-16mm (2h) – la femei

- mai scăzute la copii (nou născut 1-2mm) și mai crescute la vârstnici (la 70 de ani poate fi 50 mm)
- crescute în timpul menstruației și în ultimele luni de sarcină

**Tabel 2.2. Valori crescute ale VSH-ului**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Apar în:</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <u>Apar datorită:</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• infecții acute de organ, septicemii</li> <li>• infecții cronice (TBC, reumatism articular acut )</li> <li>• neoplazii, hemopatii maligne (mielom, leucoze, boală Hodgkin, Waldenstrom)</li> <li>• infarct miocardic, distrucții tisulare din traumatisme, intervenții chirurgicale</li> <li>• boli de colagen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• scăderii numărului de hematii</li> <li>• creșterii ale volumului hematiilor</li> <li>• disproteinemiilor cu hiperglobulinemie</li> <li>• creșterea fibrinogenului</li> <li>• creșterea nivelului/prezența în plasmă a unor proteine ce se atașează de hematii și determină agregarea lor</li> </ul> |

**Tabel 2.3. Valori scăzute ale VSH-ului:**

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Apar în:</u>                                                                                                                                                                                                        | <u>Apar datorită:</u>                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• poliglobulii (din: policitemia Vera, CPC, BPOC)</li> <li>• anemie drepanocitară</li> <li>• hepatită epidemică</li> <li>• stări alergice</li> <li>• stări cașectice</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• creșterea numărului de hematii</li> <li>• poikilocitoză</li> <li>• creșterea albuminelor</li> <li>• hiperglicemii</li> </ul> |

**Proteinele (reactanții) de fază acută** suferă **modificări** ale concentrațiilor plasmatice, unele în sensul unei creșteri, iar altele în sensul unei scăderi.

Sinteza proteinelor de fază acută are loc la nivel hepatic, sub acțiunea IL-1, iar reglarea expresiei genice a acestora se face cu ajutorul IL-6.

**Tabel 2.4 Proteinele de fază acută**

| <u>Care cresc în inflamație:</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <u>Care scad în inflamație:</u>                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteina C reactivă</li> <li>• fibrinogenul</li> <li>• complementul (C<sub>3</sub> și C<sub>4</sub>)</li> <li>• amiloidul A seric</li> <li>• ceruloplasmina</li> <li>• haptoglobina</li> <li>• α<sub>1</sub>-glicoproteina acidă</li> <li>• α<sub>1</sub>-antitripsina</li> <li>• α<sub>1</sub>-antichimotripsina</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• transferina</li> <li>• albumina</li> <li>• prealbumina</li> <li>• alfa-fetoproteina</li> </ul> |

**Proteina C reactivă (CRP)** este sintetizată în urma lezării diverselor celule, având proprietatea de a se combina cu fosfolipidele membranare ale acestora pentru a putea activa complementul. CRP la persoanele sănătoase are valori de **0,7-2,3mg/l** ce pot ajunge la 2,5mg/l la vârstnici. În procesele inflamatorii CRP începe să crească la 8h după acțiunea stimulului inflamator, atingând maximul de 10 până la 1000 de ori peste valoarea normală, după 2-3 zile.

**Fibrinogenul** (factorul I al coagulării) este o β-globulină cu valori normale de **200-400mg%**. Fibrinogenul cuplează reacția inflamatorie cu coagularea, astfel încât valorile crescute ale acestuia din cadrul procesului inflamator (RAA) susțin producerea cheagurilor și pot reprezenta un factor de risc pentru ocluzia de la nivel coronar.

**Complementul** reprezintă aproximativ 10% din totalul globulinelor serice. Componentele ce cresc în inflamații sunt:

- **C<sub>3</sub>** cu valori normale de **90-180mg/dl** – este sintetizată în ficat, macrofage, fibroblaști, celulele limfoide și tegument
- **C<sub>4</sub>**, care are valori normale de **10-40mg/dl** – este sintetizată în plămâni și oase.

**Amiloidul seric A (ASA)** este o apolipoproteină ce se găsește la nivelul HDL-ului. Rolul ASA în procesul inflamator este de evacuare a colesterolului din macrofage, unde a fost acumulat în urma eliberării din membranele celulelor lezate. Ca răspuns la factorii inflamatori agresori ASA poate crește de 1000 de ori față de valorile normale care sunt de ~ **20  $\mu\text{g/ml}$** .

**Ceruloplasmina** este o  $\alpha_2$ -globulină care transportă aproximativ 70% din totalul de Cu, contribuind la îndepărtarea radicalilor liberi de oxigen (RLO) de la nivelul focarului inflamator. Valoarea normală de **20-60mg/dl** se poate dubla în procesul inflamator, dar într-un timp mai îndelungat, fiind numită și reactant de fază sub-acută.

**Haptoglobina** este o  $\alpha_2$ -globulină cu rol în legarea hemoglobinei libere eliberată în urma hemolizei. Se formează complexe hemoglobină-haptoglobină care sunt îndepărtate din circulație de către celulele hepatice, conservându-se astfel fierul. Valorile normale de **30-200 mg/dl** cresc de 2-3 ori în procesul inflamator.

**$\alpha_1$ -glicoproteina acidă** (orosomucoidul) are valori normale de **90mg/dl**, dar care vor crește în procesul inflamator foarte precoce, indicând prezența hemolizei. Când orosomucoidul are valori crescute și haptoglobina valori normale, aceasta indică prezența unei hemolize scăzute.

**$\alpha_1$ -antitripsina** protejează plămânii, neutralizând elastaza produsă de neutrofile, ca răspuns la acțiunea stimulului inflamator. Are o valoare normală de **90-200 mg/dl**.

**Formula leucocitară** indică, în cadrul reacției inflamatorii, o **leucocitoză cu neutrofilie**, numărul mare de neutrofile datorându-se acțiunii IL-1 asupra măduvei.

**Electroforeza proteinelor plasmaticice** indică o disproteinemie caracterizată în inflamația acută de scăderea albuminelor și creșterea  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -globulinelor, iar în inflamația cronică se constată și o creștere a  $\gamma$ -globulinelor.

Nivelul seric de **Fe** (sideremia normală 80-120µg/dl) şi **Zn** (normal 78-162µg/dl) este **scăzut** în reacţia inflamatorie.

**Examenul lichidului cefalorahidian** se face în afecţiunile neurologice, prin puncţie lombară la nivelul L4-L5 sau L5-S1.

## 2.5. SIMULARE EXPERIMENTALĂ (experimentul Conheim)

**Scopul lucrării:** demonstrarea prezenţei în focarul inflamator a reacţiei vasculare, marginaţiei şi diapedezei leucocitare pe mezenterul de broască.

**Materiale necesare:** broască, planşetă pentru observarea circulaţiei în mezenter, pense, foarfeci, ace cu gămălie, microscop.

**Tehnica lucrării** – cuprinde următoarele etape:

- se spinalizează broasca şi se fixează în decubit dorsal pe planşetă cu acele de gămălie
- se realizează o incizie în partea laterală abdominală prin care se exteriorizează o ansă intestinală cu mezenterul corespunzător, fixându-se deasupra orificiului planşetei cu acele cu gămălie
- cu obiectivul de 10 al microscopului se examinează modificările care apar în circulaţia din mezenter
- pentru a accelera evoluţia procesului inflamator se pot aplica câteva cristale de NaCl.

**Rezultatele obţinute şi interpretate:**

- expunerea mezenterului la aer determină o vasodilataţie reflexă a arteriolelor şi capilarelor iniţial cu creşterea vitezei fluxului sanguin
- vasodilataţia se accentuează datorită modificărilor fizico-chimice din focarul inflamator, iar fluxul sanguin încetineşte şi apar mişcările pendulare ca urmare a obstacolului din periferie

- se constată apariția stazei în teritoriul vascular al focarului inflamator
- ca urmare a scăderii vitezei fluxului sanguin se observă o deplasare a eritrocitelor spre centrul patului vascular și a leucocitelor spre endoteliul vascular
- marginația leucocitelor este urmată de migrarea lor spre centrul focarului inflamator
- ca urmare a exudării produse se observă creșterea vâscozității sangvine.