

An anatomical illustration of skin layers. The top layer is brown and wavy. Below it is a yellow layer. A silver needle is shown piercing the skin, with red lines indicating the path of the needle. Several purple, irregularly shaped cells are shown near the needle tip and in the yellow layer. At the bottom, a red, wavy line represents a blood vessel, with several purple cells inside it.

FIZIOPATOLOGIA REAȚIEI INFLAMATORII

Prof. univ. dr. habil. CRISTIAN NEAMȚU

octombrie 2020

DEFINIȚIE:

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.

Inflamația este o reacție complexă, dezvoltată de organism în condițiile unei agresiuni care include fenomene: alterative, reacționale vasculo-exudative, proliferative și fenomene reparatorii.

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/ridicăată
- ***factori chimici exogeni***: acizi, baze, diverse medicamente (paracetamol, aspirină, dextran)
- ***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***

Inflamația acută

- este răspunsul primar și imediat la agresiunea unui agent etiologic
- are o durată relativ scurtă (minute, ore sau câteva zile)
- se caracterizează în principal prin exudarea fluidelor și proteinelor plasmatiche cu formarea edemului și prin migrarea leucocitelor în special a neutrofilelor

Inflamația cronică

- are o durată mai lungă (săptămâni, luni)
- este asociată cu prezența limfocitelor și macrofagelor, cu proliferarea vaselor de sânge, cu fibroză și necroză tisulară
- se caracterizează prin prezența concomitentă a fenomenelor alterative și reparatorii
- poate să urmeze după inflamația acută sau poate avea un debut insidios însoțit adesea de un răspuns asimptomatic

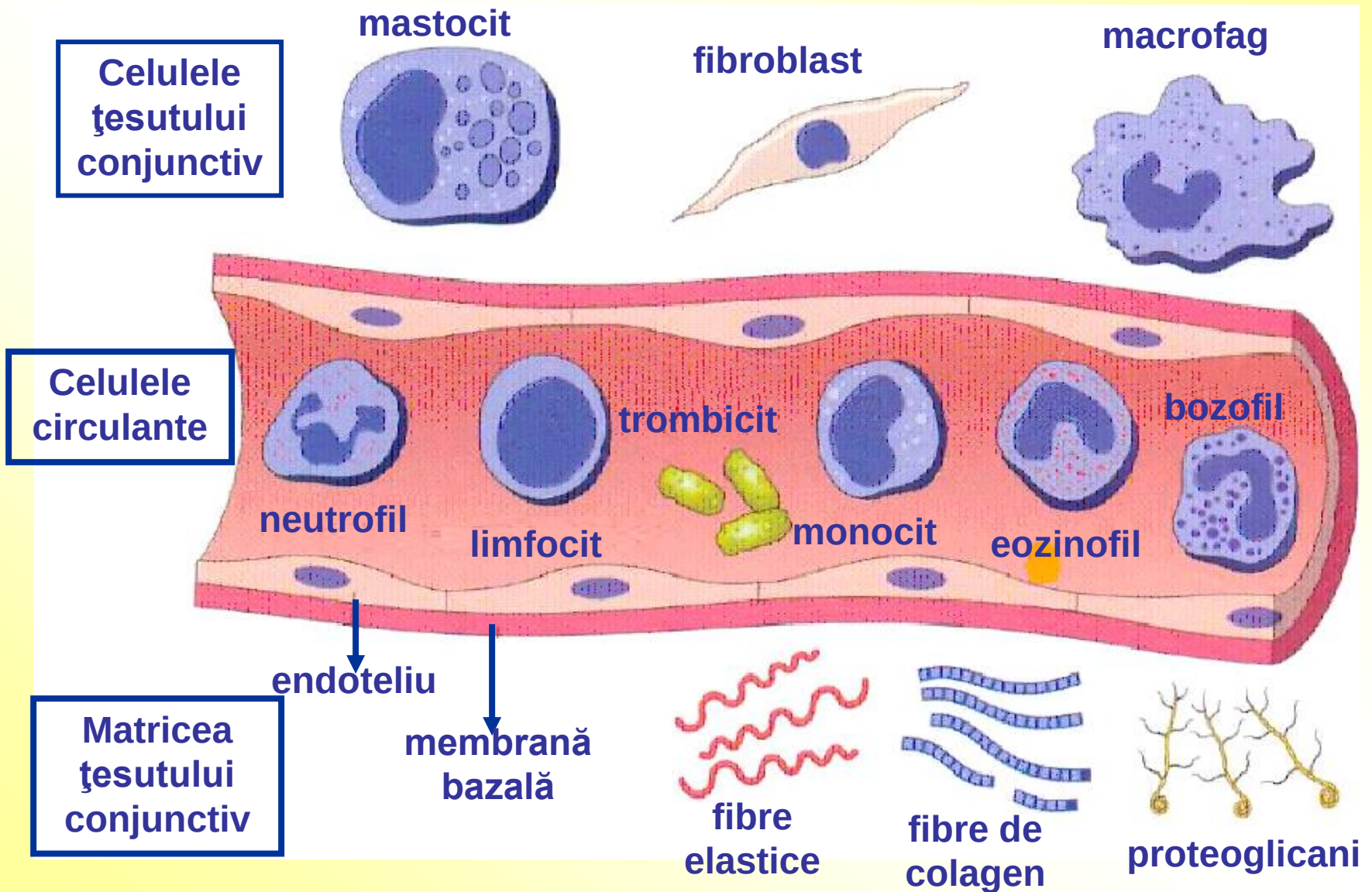
Reacția inflamatorie prezintă trei etape evolutive:

1. 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 collagen și necolagenice, determinând leziuni directe, dar și indirecte prin acțiunea enzimelor lizozomale

2. etapa efectoare cuprinde eliberarea mediatorilor inflamației (factori moleculari) și modificările de dinamică vasculară și celulară cu formarea exudatului inflamator

3. etapa de vindecare se caracterizează prin migrarea fibroblaștilor la nivelul focarului inflamator (fibroplazie) unde vor sintetiza collagen; apar vase sanguine de neo-formație (angiogeneză), proliferază celulele parenchimotoase din jur, luând naștere același tip de țesut care a fost alterat anterior

Unitatea vasculo-tisulară



DINAMICA MODIFICĂRILOR VASCULARE

Vasoconstricția

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

DINAMICA MODIFICĂRILOR VASCULARE

Vasodilatația 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.
- se mai numește și hiperemie reactivă ca urmare a semnelor clinice apărute eritem (**rubor**) și creșterea temperaturii locale (**calor**)

DINAMICA MODIFICĂRILOR VASCULARE

Vasodilatația 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, CO₂) ce produc acidoză.
- se caracterizează prin scăderea progresivă a fluxului sanguin, până la stază și este urmată de hipoxie datorită diminuării aportului de O₂ și a spolierii de O₂ a sângelui
- hipoxia la nivel celular determină: o scădere a ATP-ului, o intensificare a glicolizei și creștere a permeabilității pentru natriu și calciu.

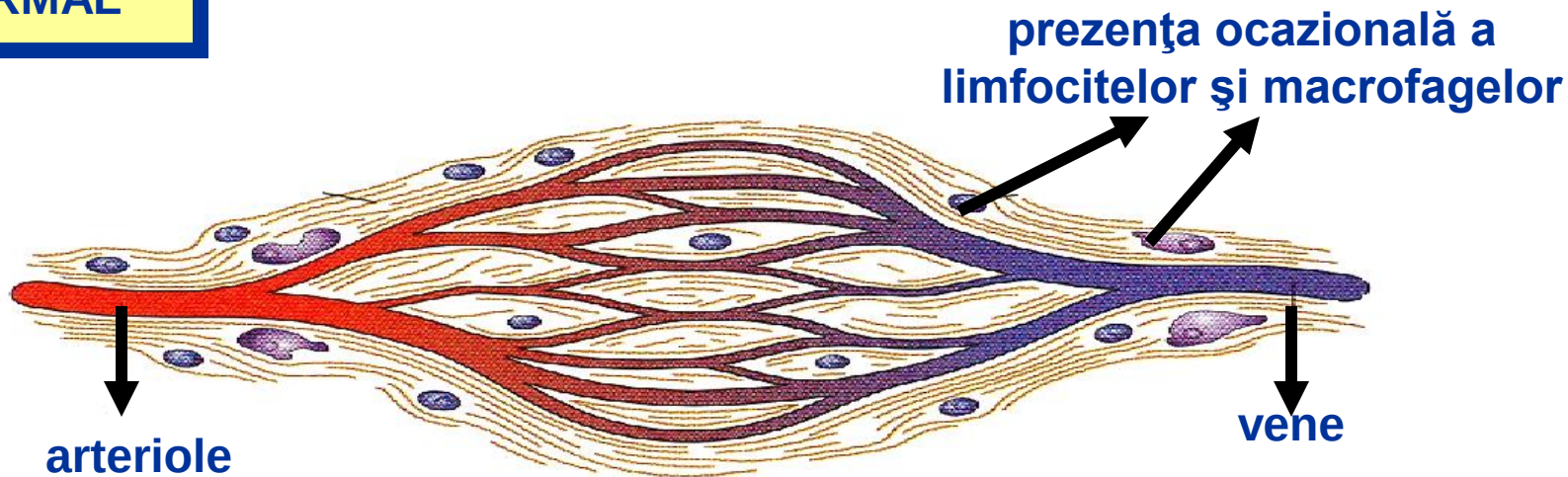
Datorită pierderilor de proteine din capilare se constată o presiune coloid osmotică scăzută intravascular și crescută interstițial împreună cu o presiune hidrostatică intracapilară crescută, având ca rezultat acumularea exudatului în țesutul interstițial, iar din punct de vedere clinic apariția edemului (**tumor**).

Atât acidoza locală, cât și mediatorii inflamației (cascada kininelor) determină instalarea unei senzații dureroase (**dolor**) pulsatile însoțită de impotență funcțională (**functio laesa**).

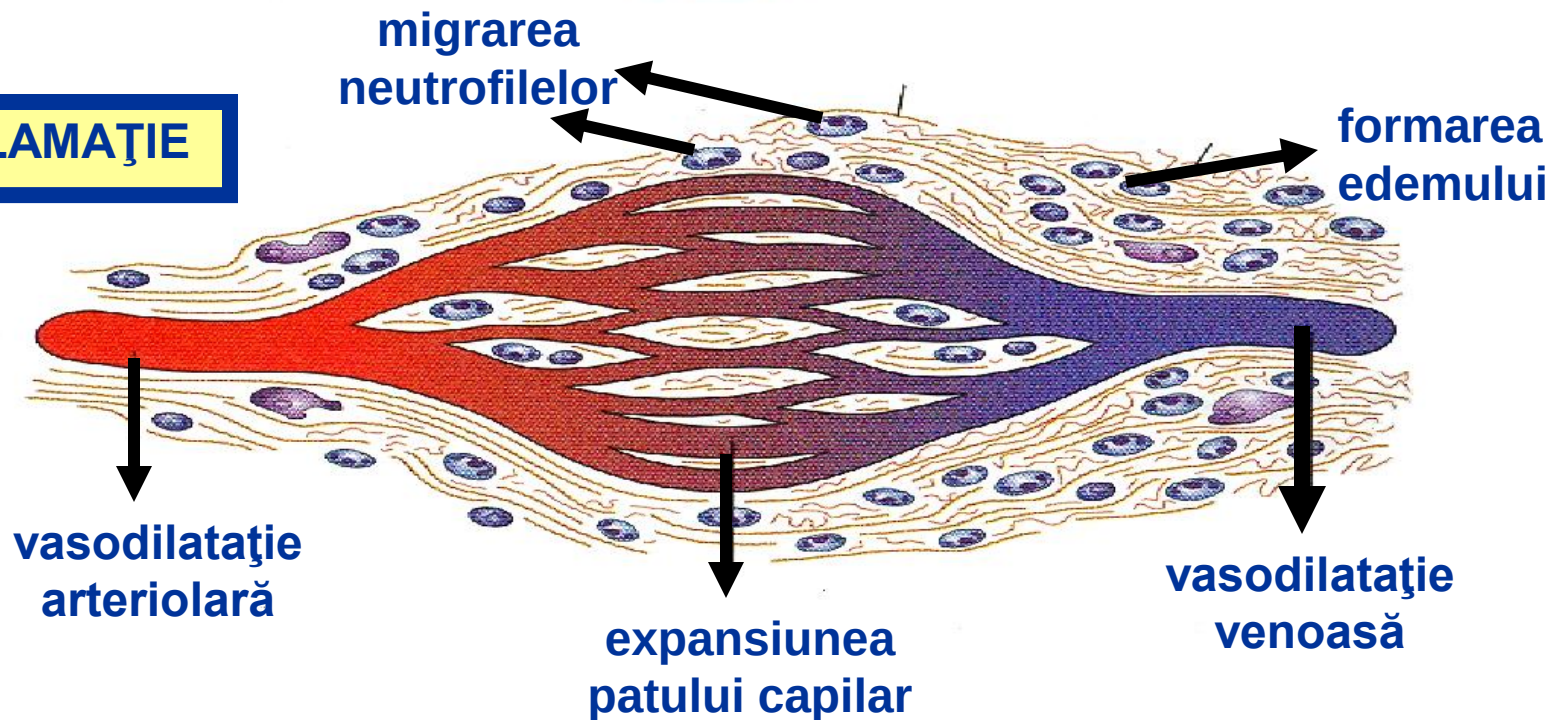
Totodată o contribuție importantă în încetinirea fluxului sangvin și în apariția stazei o au:

- comprimarea venulelor de către exudat,
- tumefierea endoteliului în urma acidozei locale și
- vâscozitatea sanguină crescută datorită agregării de trombocite și hematii.

NORMAL



INFLAMAȚIE



MODIFICĂRI METABOLICE

Metabolismul glucidic

Hipoxia produsă de staza vasculară deviază glicoliza spre calea anaerobă. Are loc producerea unor cantități crescute de acid lactic, care au un rol determinant în acidoza din focarul inflamator.

Metabolismul protidic

În focarul inflamator predomină proteoliza, produsă prin acțiunea directă a factorului patogen și prin eliberarea enzimelor proteolitice din celulele distruse și din fagocite. Se acumulează în focarul inflamator resturi de proteine denaturate, peptide, aminoacizi

Metabolismul lipidic

Predomină procesele de lipoliză. În focarul inflamator se acumulează lipoproteine extravazate, iar din membranele celulelor distruse se acumulează colesterol; totodată are loc și sinteza de lipide biologice active (prostaglandine, leucotriene, tromboxani)

MODIFICĂRI METABOLICE

Echilibrul acidobazic

În focarul inflamator pH-ul deviază spre acidoză. Responsabilul principal este acidul lactic la care se asociază produșii de catabolism celular acizi și CO_2 , care nu mai sunt îndepărtați din focarul inflamator din cauza stazei sanguine

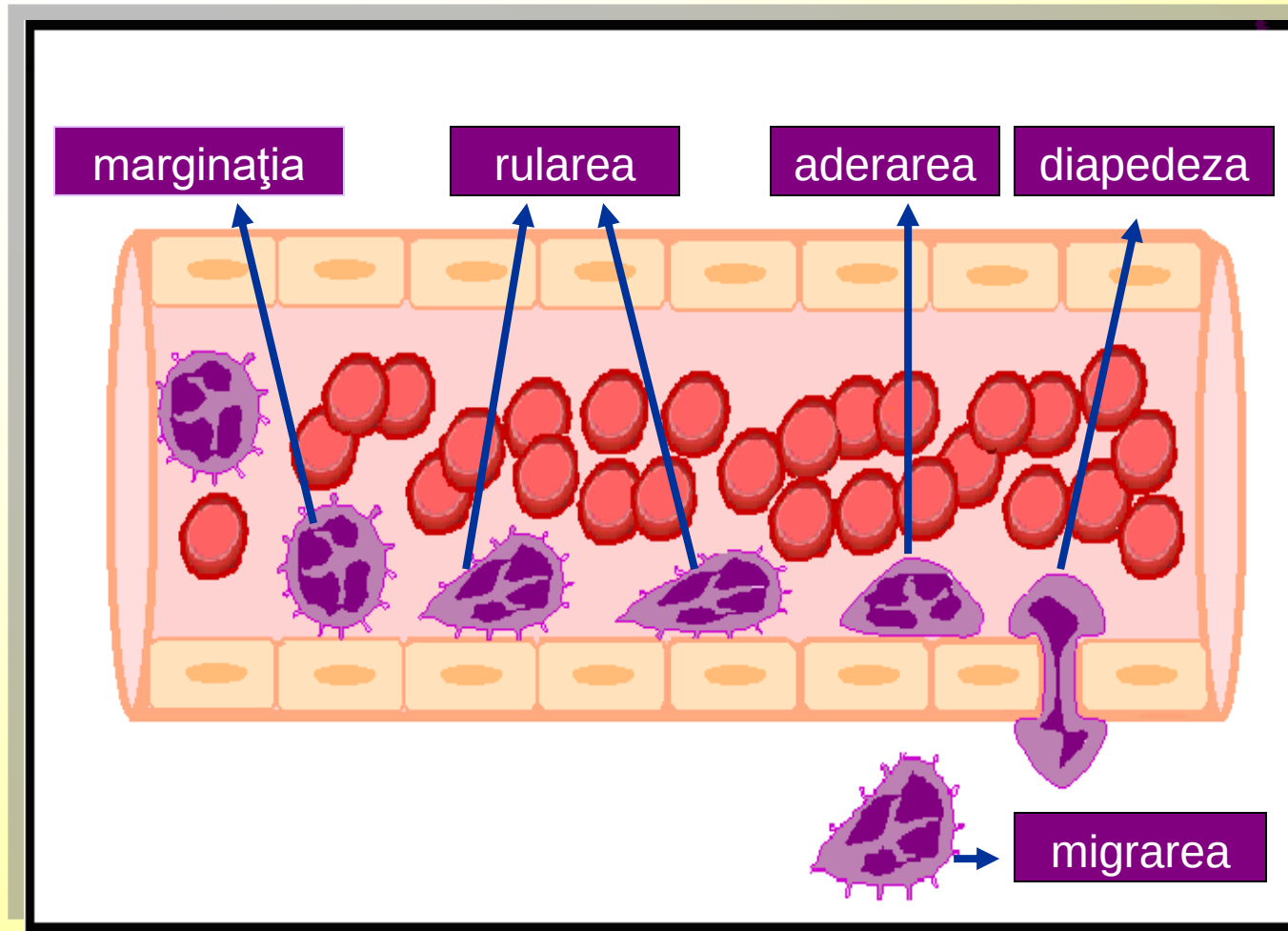
Echilibrul hidroelectrolitic

Zona focarului inflamator are tendință spre hiperhidratare. Retenția hidro-salină se produce prin două mecanisme:

- creșterea permeabilității capilare
- acumularea unor produși de catabolism proteic în focarul inflamator care cresc osmolaritatea interstițiului

Se produce o hiperhidratare interstițială. Acidoza locală inhibă pompele Na/K membranare ceea ce duce la intrarea Na și apei în celule. Se produce și hiperhidratarea celulară care lizează celulele, participând la amplificarea leziunilor tisulare inițiale.

DINAMICA MODIFICĂRILOR LEUCOCITARE



Leucocitele părăsesc coloana centrală de flux sanguin către zonele laterale (marginale), ale pereților vasculari depunându-se de-a lungul suprafeței endoteliale – fenomen numit **marginatie.**

Ulterior datorită modificării formei leucocitelor acestea se rostogolesc inițial individual și apoi grupate – fenomen ce se numește **rolare.**

Stabilirea unor legături mobile și laxe urmate de alte contacte mult mai strânse între leucocite și celulele endoteliale – poartă denumirea de **aderare.**

Aderarea rapidă reversibilă se realizează cu ajutorul selectinelor (glicoproteine transmembranare) P și E care se găsesc pe suprafața celulelor endoteliale și se leagă de receptori leucocitari precum și cu ajutorul selectinei L de pe suprafața leucocitelor ce se leagă de structuri glucidice prezente pe celule endoteliale.

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

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.

Factorii chemotactici endogeni

Plasmatici

- fracțiuni ale complementului: anafilatoxinele, C_{5b}, C₆, C₇
- plasminopeptizii, plasmina
- fibrinopeptizii (D, E), fibrina
- lizolecitina plasmatică activată

Tisulari

- leucotrienele B₄ (LTB₄)
- compuși adenilici: acid adenilic, ATP, ADP
- citokine – IL8 este cea mai puternică
- glicogenul eliberat din PMN lezate
- fragmente de collagen și alte proteine degradate
- peptide formate prin degradarea unor proteine proprii

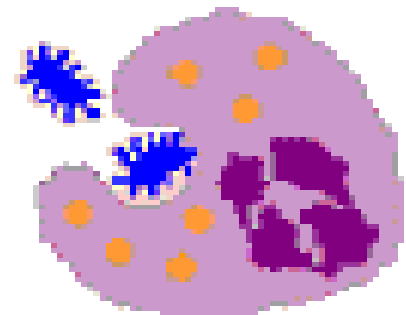
Factorii chemotactici exogeni (bacterieni)

- lipopolizaharidele din pereții bacterieni
- compuși rezultați din metabolismul bacterian (FLM = formil-metil-leucil peptidul)

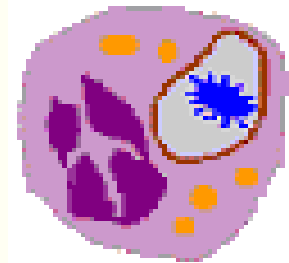
Ajunse la nivelul focarului inflamator, neutrofilele și macrofagele, fagocitează resturile de celule moarte, țesuturile necrozate sau particulele străine, prezente la acest nivel. Procesul de fagocitoză cuprinde mai multe etape.

Recunoașterea și atașarea elementului țintă se face prin opsonizare. Cele mai importante opsonine sunt:

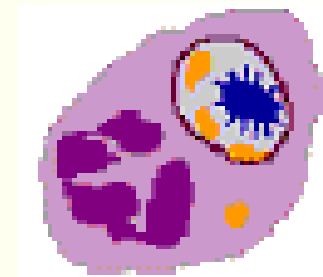
- fragmentul Fc al IgG, care are receptorul leucocitar Fc γ R
- fragmentul C3b al complementului care are ca receptori leucocitari CR1, 2, 3



Ingestia și endocitoza microorganismului au ca rezultat formarea fagozomului prin emiterea de pseudopode care vor îngloba particula țintă într-o vacuolă de fagocitoză. Mai multi fagozomi se unesc într-o veziculă formând endozomul

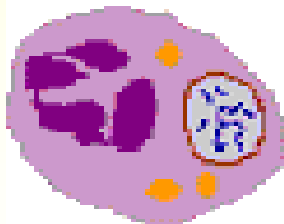


Prin fuziunea membranei fagozomului cu cea a granulelor lizozomale se formează fagolizozomul la nivelul căruia are loc degradarea produsului ingurgitat, sub acțiunea enzimelor lizozomale



Distrugerea microorganismului are loc atât prin mecanisme dependente cât și independente de consumul de O₂.

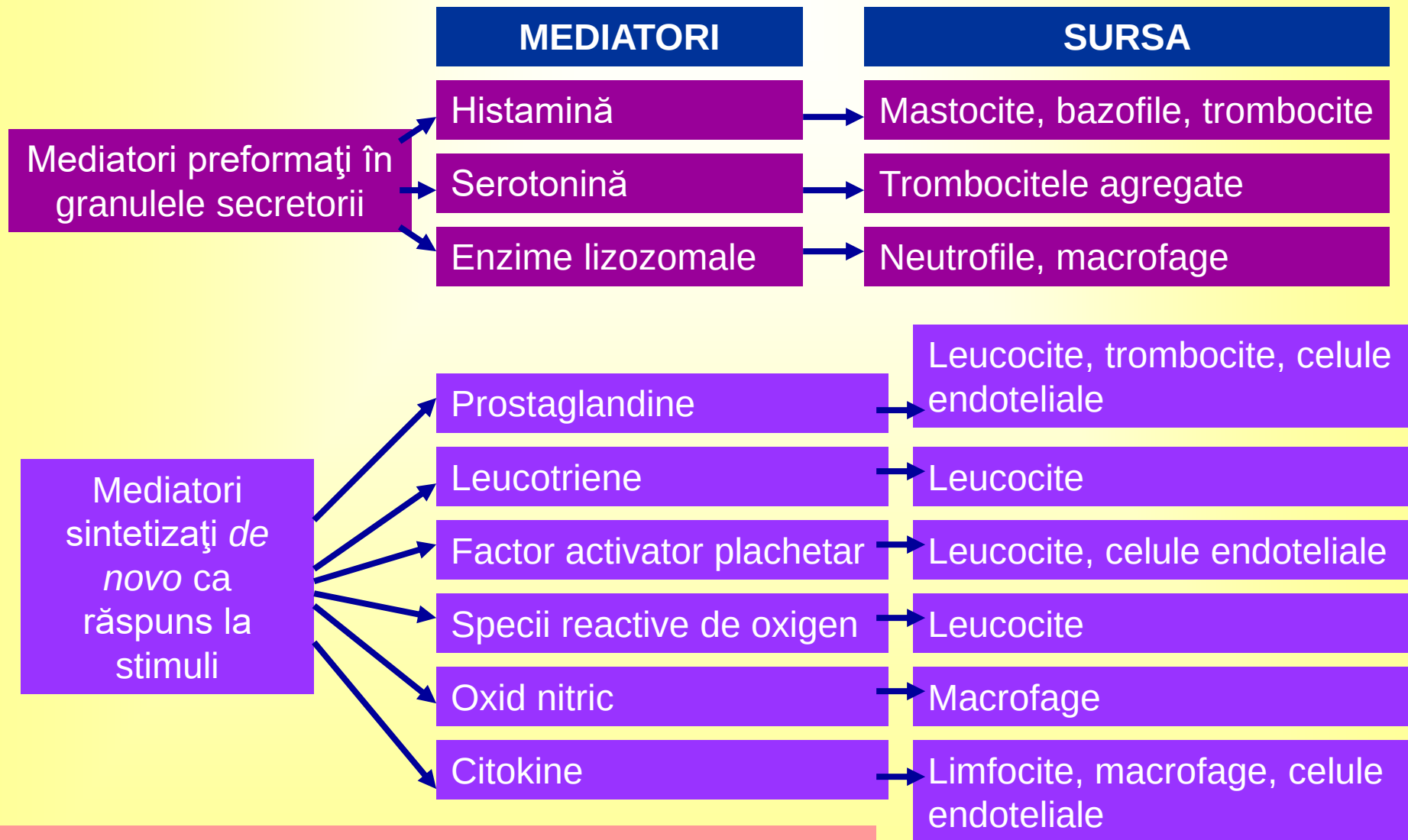
- Structurile alterate ale agentului patogen sunt degradate printr-un proces dependent de O₂, ca urmare a acțiunii peroxidului de hidrogen, care se formează în prezența mieloperoxidazei, ce este eliberată din granulațiile PMN.
- Detritusurile sunt distruse printr-un proces independent de O₂, datorită pH-ului acid produs în interiorul fagolizozomului prin acumularea de acid lactic.



MEDIATORII INFLAMAȚIEI

- au structuri biochimice diferite, sunt proteine, lipide, catecolamine
- apar primii în focarul inflamator, precedând formarea exudatului
- mediatorii de natură proteică sunt sintetizați în special în ficat, dar și în macrofage, polimorfonucleare, limfocite, celule endoteliale și circulă sub formă inactivă fiind activați de enzime după ce ajung în focarul inflamator
- mediatorii cu structură lipidică sunt sintetizați local din fosfolipidele membranare ale mastocitelor și bazofilelor activate
- catecolaminele sunt eliberate din terminațiile nervoase perivascularare și din celulele implicate în procesul inflamator (mastocite, trombocite)

MEDIATORII INFLAMAȚIEI – eliberați din celule



După Cotran, Kumar, Collins, Robbins –
Pathologic Basis of Disease – sixth edition

MEDIATORI PREFORMAȚI

Enzimele lizozomale leucocitare

- sunt eliberate din neutrofile și monocite

EFECTE

- proteazele acide sunt active doar intracelular în interiorul fagolizozomilor
- proteazele neutre, active extracelular, generează:
 - leziuni tisulare
 - formarea de C3a și C5a, clivând C3 și C5
 - activarea cascadei kininelor
 - formarea plasminei din plasminogen
 - liza colagenului (colagenaza), elastinei (elastaza), proteoglicanilor (catepsina)
- sunt inhibate de antiproteazele din plasmă și lichidul interstițial (α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina)

Amine vasoactive

Histamina

- este eliberată prin degranularea (autolimitată prin feedback negativ) în special a mastocitelor, dar și a bazofilelor și trombocitelor

EFECTE

- vasodilatație arteriolară
- hiperpermeabilizare vasculară prin lărgirea joncțiunilor intercelulare endoteliale și contracția endoteliului venular
- bronhoconstricție și hipersecreție de mucus
- contracția musculaturii intestinale și stimularea secreției acide prin receptorii H_2

- este inactivată de histaminaza eliberată din eozinofile

Serotonina (5-hidroxi- tripsina)

- este eliberată din degranularea trombocitelor, ca urmare a aderării și agregării acestora (10%)

EFECTE

- hiperpermeabilizare vasculară prin vasoconstricție venulară
- stimulează eliberarea de histamină
- stimulează terminațiile nervoase libere
- amină pirogenă (intervine în reacția febrilă)

- este sintetizată în special de neuroni și de celule enterocromafine ale tractului gastro-intestinal (90%)

MEDIATORI NOU-FORMAȚI

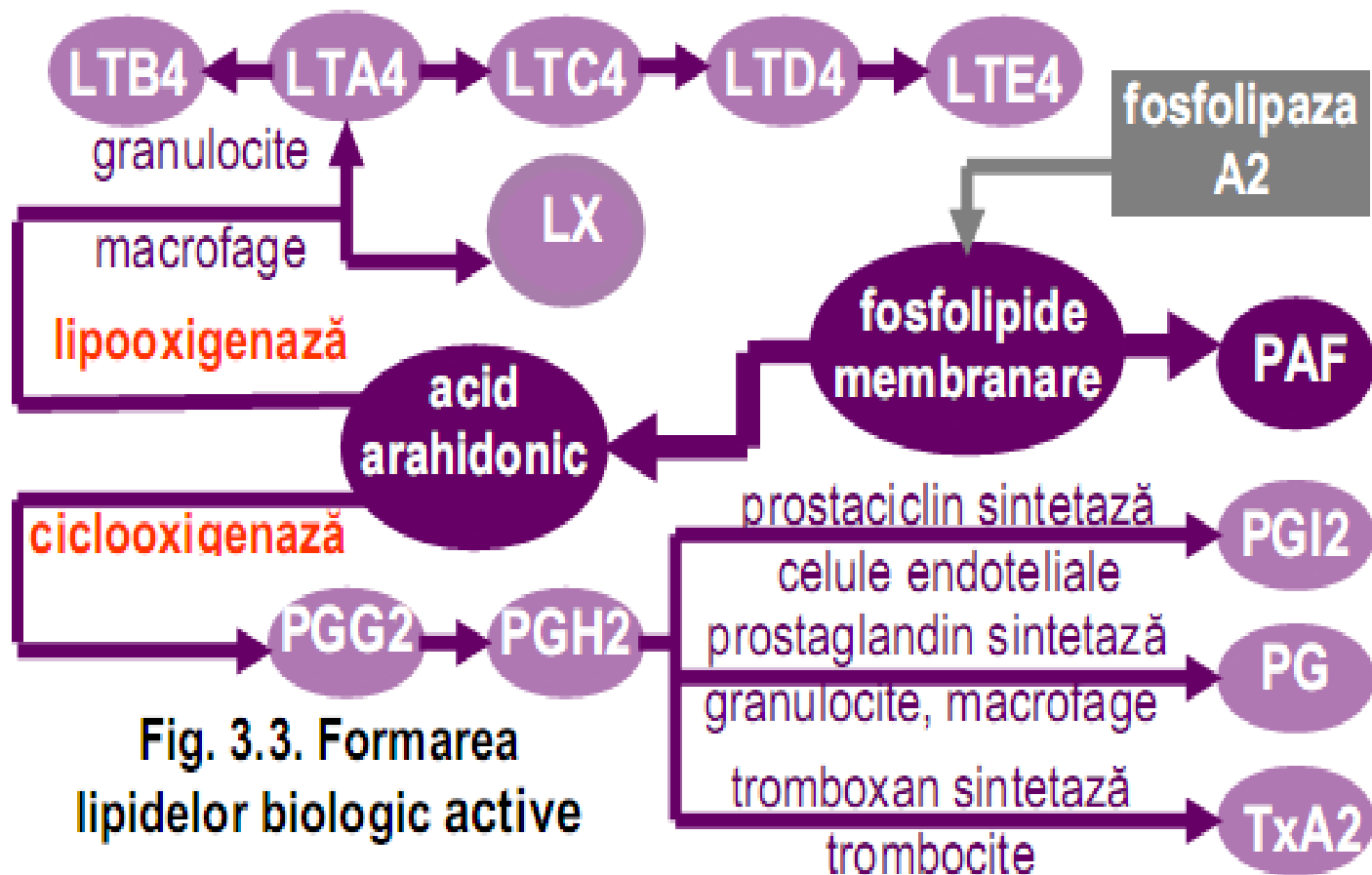


Fig. 3.3. Formarea lipidelor biologic active

Metaboliții acidului arahidonic

Prostaglandinele (PG)

- inițial se formează PGG₂ care, sub acțiunea unei peroxidaze, se transformă în PGH₂, din care rezultă produșii finali: PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGI₂, TxA₂

PGD₂ PGE₂

- vasodilatație, hiperpermeabilizare vasculară și potențarea formării edemelor

PGE₂

- sunt factori algogeni și au rol determinant în generarea reacției febrile

PGF₂α

- restabilesc permeabilitatea capilară normală

Prostaciclinele (PGI₂)

- vasodilatație
- inhibă aderarea și agregarea plachetară

Tromboxanul A₂ (TxA₂)

- vasoconstricție
- stimulează aderarea și agregarea plachetară

Leucotrienele (LT)

- inițial se formează LTA₄, din care rezultă LTB₄ și LTC₄, ce se va transforma în LTD₄, care va genera LTE₄

LTB₄

- factor chemotactic pentru neutrofile

LTC₄

LTD₄

LTE₄

- formează SRSA (substanța lent reactivă a anafilaxiei), ce determină vasodilatație și creșterea permeabilității capilare

Lipoxinele (LX) antagoniste ale LT

- înlocuiesc LT, fiind generate la intrarea leucocitelor în țesuturi

- inhibă chemotactismul și aderarea endotelială a PMN

Factorul activator plachetar (PAF)

- este format din fosfolipidele membranare ale trombocitelor, monocitelor, neutrofilelor, bazofilelor și celulelor endoteliale

EFECTE

- vasodilatație și hiperpermeabilizare vasculară de până la 1000 de ori mai puternice ca la histamină
- induce agregarea plachetară și eliberarea de TXA₂
- chemotactic pentru neutrofile, monocite
- produce degranularea mastocitelor și bazofilelor
- stimulează sinteza de citokine și de metaboliți ai acidului arahidonic
- contractează mușchii netezi bronșici și intestinali

Specii reactive de oxigen (SRO)

- se formează în lizozomi, fiind eliberate de către neutrofile și macrofage

EFECTE

- generează lezarea celulelor endoteliale
 - activează proteazele și inactivează antiproteazele
 - degradează proteinele matricei extracelulare
 - stimulează eliberarea citokinelor, chemokinele și moleculelor de adeziune
 - activează sistemul complementului
- toxicitatea SRO este redusă de către superoxid dismutază, glutatation, catalază

Oxidul nitric (NO)

- radical liber produs de celulele endoteliale, macrofage, dar și de alte celule

EFECTE

- vasodilatație prin relaxarea musculaturii netede vasculare
- citotoxic în macrofage, unde distruge microbi
- inhibă aderarea, agregarea și degranularea plachetară
- reglează eliberarea neurotransmițătorilor și a fluxului sanguin la nivelul SNC

Citokinele

- sunt polipeptide eliberate în special de macrofage și limfocite, dar și de granulocite, fibroblaști și celulele endoteliale

IL1 și TNF α

EFECTE

- stimulează expresia endotelială a moleculelor de adeziune, generând aderarea leucocitară
- stimulează sinteza de metaboliți ai acidului arahidonic, NO și a unor citokine (IL6, IL8)
- induc sinteza SRO în macrofage și neutrofile
- stimulează sinteza proteinelor de fază acută
- sunt pirogeni endogeni puternici
- generează eliberarea medulară de PMN

TNF α

- induce activitate procoagulantă endotelială

IL1

- activează fibroblaștii și stimulează sinteza colagenului

IL8

- este un factor chemotactic pentru PMN
- determină eliberarea enzimelor proteolitice

IL6

- este un pirogen endogen slab, dar persistent
- stimulează sinteza proteinelor de fază acută
- stimulează limfocitele B și sinteza anticorpilor

Intrferon γ (IFN γ)

- stimulează activitatea limfocitelor B și T
- acțiune antivirală prin stimularea generării de proteine antivirale, de către celulele neinfectate și a Ag HLA de clasa I, de către celulele infectate

Chemokinele sunt citokine chemotactice cu rol de a recruta leucocitele în focarul inflamator (ex. IL8).

Limfokinele

- sunt produse de limfocitele T, în urma stimulării antigenice

Factorul de inhibiție a migrării macrofagelor (MIF)

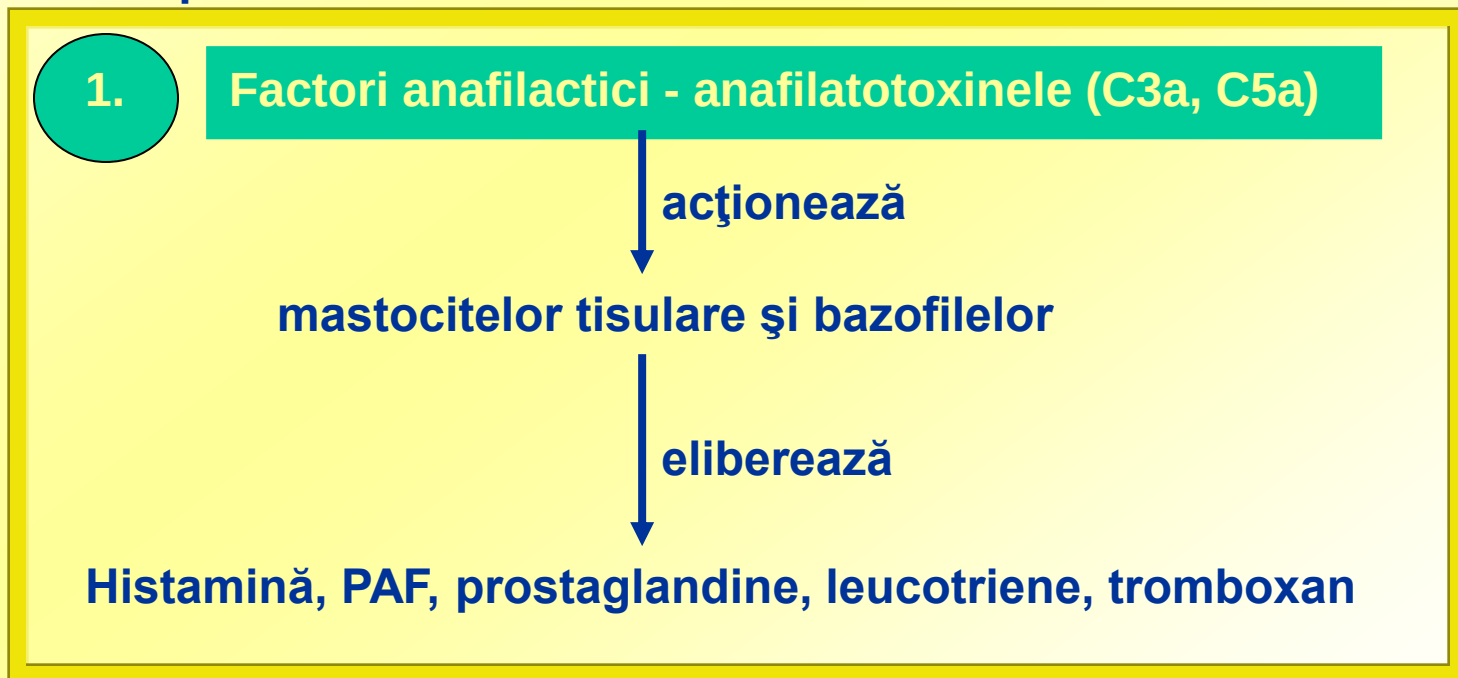
- inhibă migrarea macrofagelor din focarul inflamator

Factorul de activare a macrofagelor (MAF)

- amplifică activitatea fagocitară a macrofagelor
- intensifică migrarea macrofagelor și stimulează fuziunea acestora în celule gigante
- stimulează chemotactismul

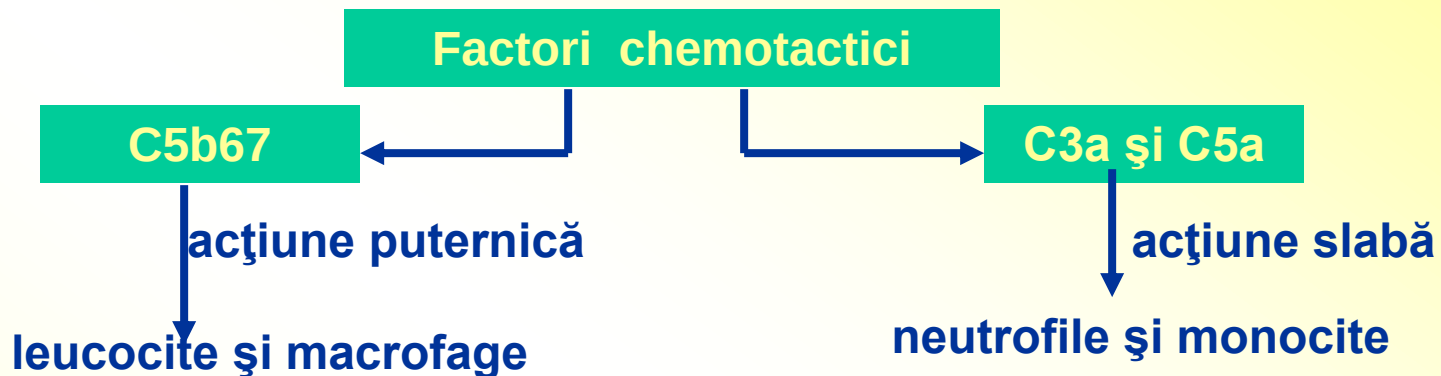
SISTEMUL COMPLEMENT

- factorii sistemului complement sunt sintetizați în principal în ficat și se găsesc permanent în plasmă sub formă de profactor (enzimă inactivă)
- profactorii se activează succesiv prin procese de proteoliză
- factorii C2, C3, C4 și C5 sunt clivați în două fragmente notate cu „a” (mai mici) și „b” (mai mari)
- în cursul procesului de activare a cascadei complementului se produc 4 tipuri de componente:

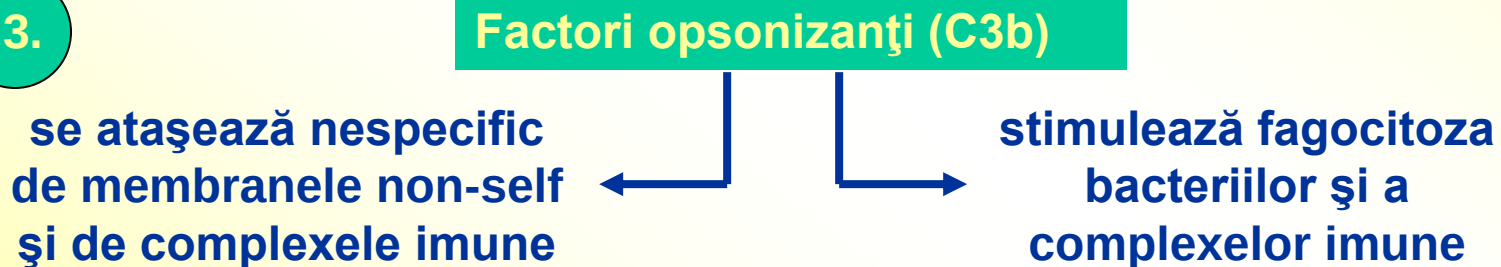


SISTEMUL COMPLEMENT

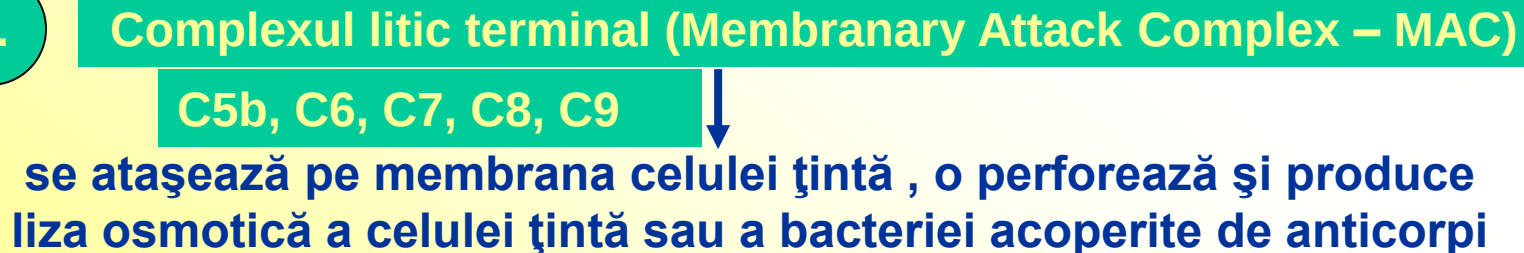
2.



3.



4.



SISTEMUL COAGULĂRII

- factorii coagulării sunt proteine produse în principal în ficat , care circulă sub formă inactivă și se activează în cascadă pe cale intrinsecă și extrinsecă
- calea intrinsecă debutează cu activarea factorului XII (factorul Hageman), în contact cu endoteliul vascular lezat, proteinele denaturate, sau complexe imune
- calea extrinsecă se activează prin eliberarea factorului III (tromboplastina tisulară) din celulele endoteliale și perivascularare lezate, mai ales din macrofage
- fibrinogenul se activează în focarul inflamator atât sub acțiunea trombinei, cât și sub acțiunea altor proteaze

ROLURILE ACTIVĂRII COAGULĂRII ÎN INFLAMAȚIE

1.

Rețeaua de fibrină

este un obstacol
mecanic care oprește
extinderea inflamației

Intră în structura
barierei imuno-fibrino-
leucocitare

SISTEMUL COAGULĂRII

ROLURILE ACTIVĂRII COAGULĂRII ÎN INFLAMAȚIE

2.

**Fibrinogenul
și fibrina**



au efect chemotactic
pentru neutrofile

3.

**Trombocitele
activate**



eliberează serotonina, care
are efect dorigen și crește
permeabilitatea capilară

4.

**Factorul XII
activat**



acționează asupra
kalicreinei



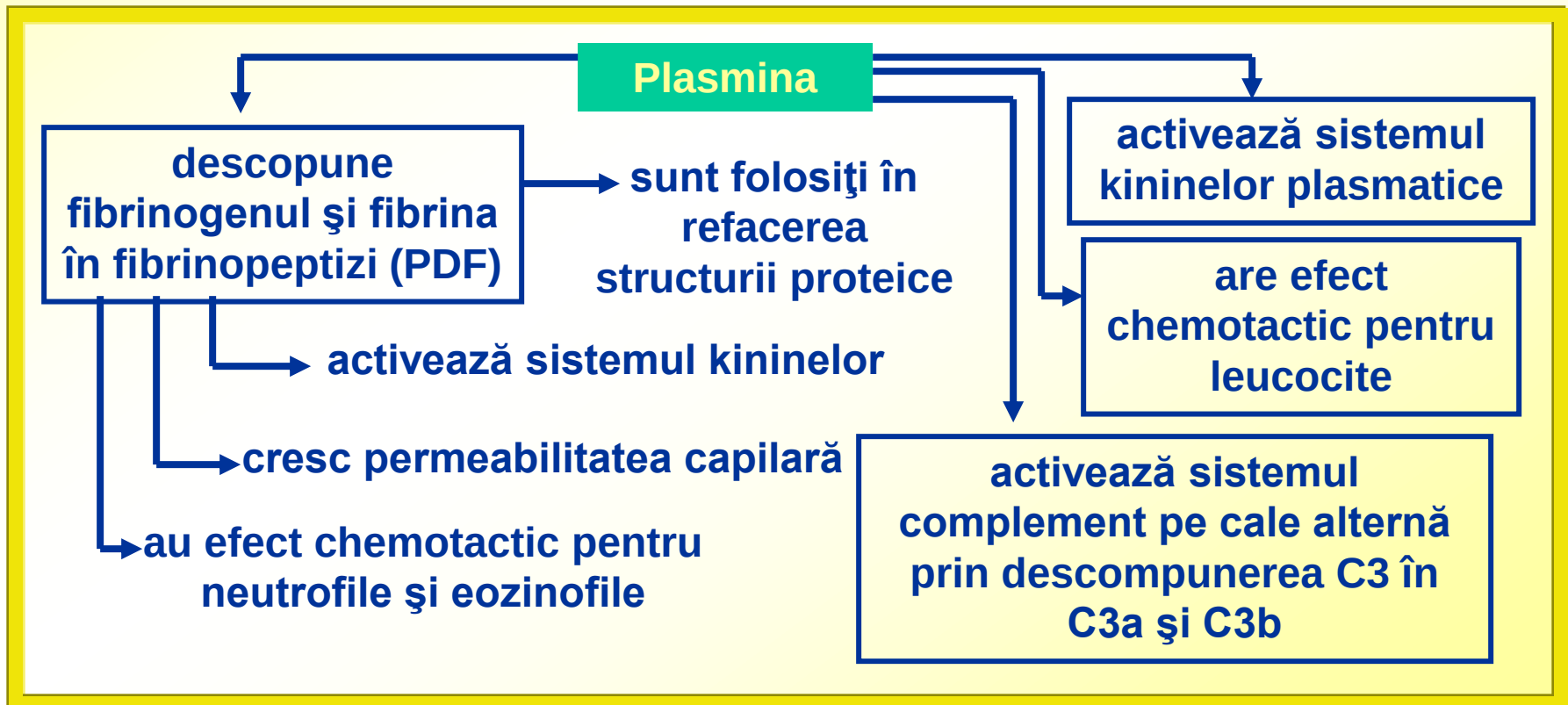
care activează
kininele plasmatic

acționează asupra
plasminogenului

îl transformă în
plasmină

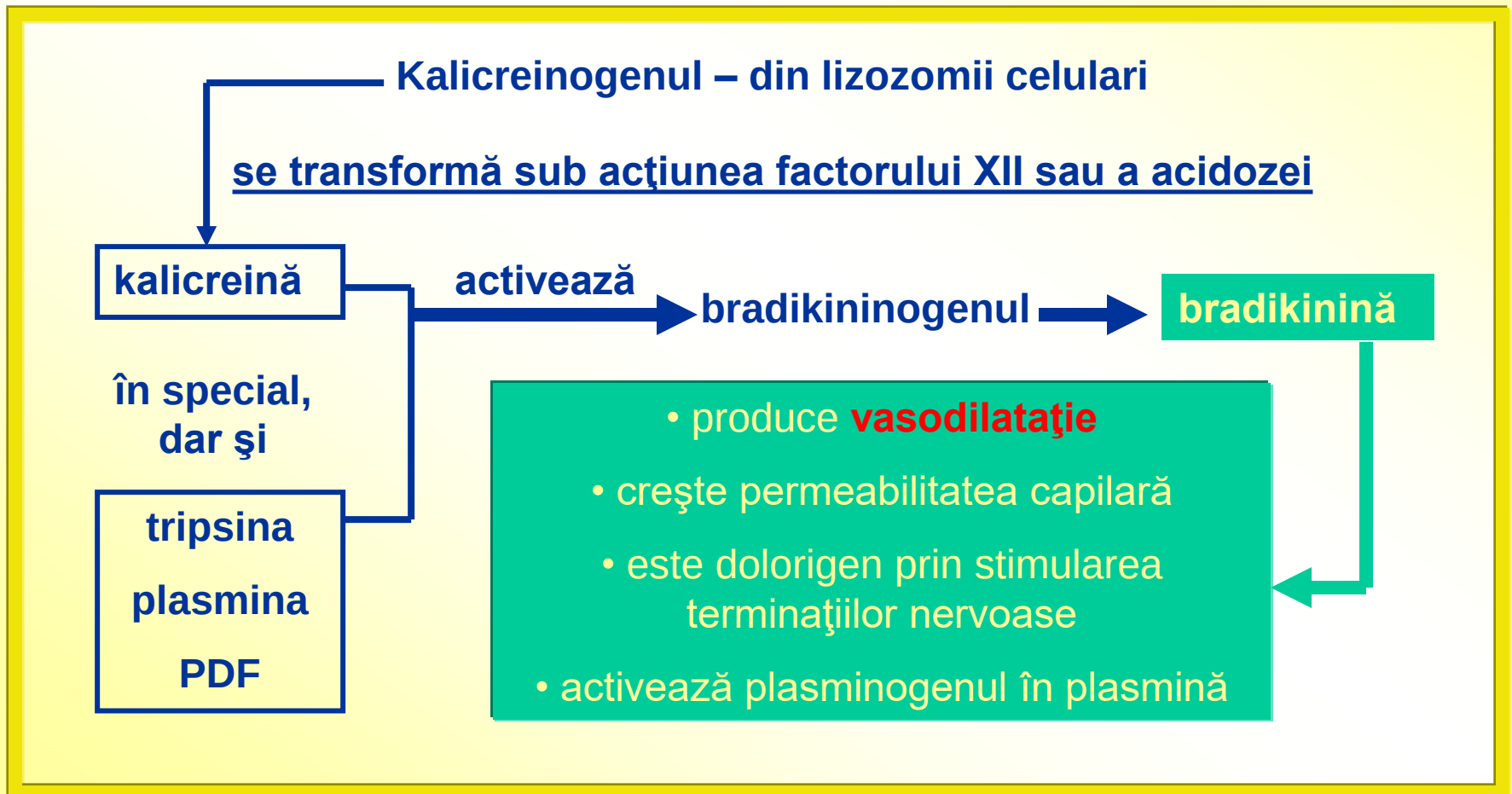
SISTEMUL FIBRINOLITIC

- se activează simultan cu coagularea, datorită existenței echilibrului permanent fluido-coagulant
- plasminogenul are origine hepatică, ajunge în focarul inflamator unde este activat în plasmină de către activatorii tisulari ai săi eliberați din endoteliul lezat, de factorul XII, de kininele plasmatică, de streptokinază și de urokinază



SISTEMUL KININELOR PLASMATICE

- kinogenii sunt α_2 globuline, sintetizate în special de ficat, dar și de rinichi, pancreas, plămâni
- cel mai important kininogen este bradikininogenul



STINGEREA PROCESULUI INFLAMATOR

1.

Permeabilitatea vasculară revine la normal

sânge

2.

Drenajul fluidelor și proteinelor din edem în vasele limfatice

limfă

3.

Drenajul fluidelor și proteinelor din edem prin pinocitoză în macrofage

monocit

maturație

macrofag

neutrofil

apoptoza neutrofilului

4.

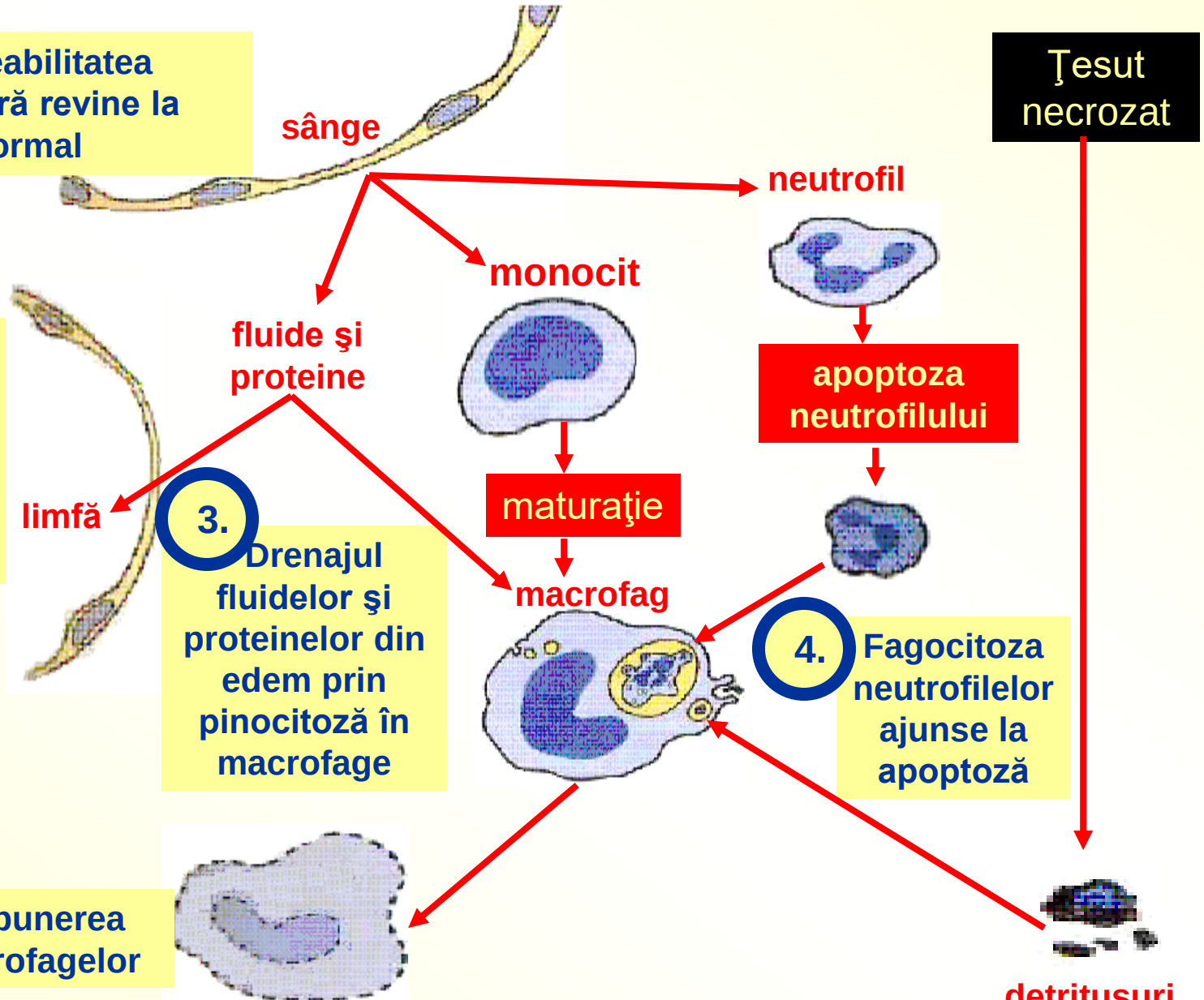
Fagocitoza neutrofilelor ajunse la apoptoză

5.

Dispunerea macrofagelor

Țesut necrozat

detritusuri



EVOLUȚIA PROCESULUI INFLAMATOR

