

## PROCESE PATOLOGICE TIPICE ÎN ORGANE

### 15. Inflamația

15.1. Caracteristica generală a inflamației

15.2. Etiologia inflamației

15.3. Patogenia inflamației

15.3.1. Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară

15.3.2. Mediatorii inflamației

15.3.3. Reacțiile vasculare în focarul inflamator

15.3.4. Exsudația în focarul inflamator

15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza

15.4. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator

15.5. Interrelațiile dintre procesul inflamator și reactivitatea organismului

15.6. Modificările generale din organism în inflamație. Semnificația biologică a reacției inflamatorii

#### 15.1. Caracteristica generală a inflamației

*Inflamația* – proces patologic tipic, răspuns la leziunea celulelor de orice etiologie, orientat spre diminuarea acțiunii și eliminarea din organism a factorului patogen, delimitarea leziunii, lichidarea structurilor lezate și înlocuirea lor cu structuri viabile. Inflamația se caracterizează printr-un complex stabil de reacții

vasculo-tisulare – alterația, reacții vasculare, exsudația, emigrația celulelor sanguine, infiltrația și proliferarea celulară, regenerarea.

Caracteristica general biologică a inflamației cuprinde următoarele particularități esențiale:

1) inflamația este un *proces patologic* – conține fenomene de ambele valențe – leziuni și reacții fiziologice ale organismului (reacții protective, compensatoare, reparative);

2) inflamația este un proces patologic *tipic* – în linii esențiale mecanismele patogenetice de bază și manifestările inflamației nu depind de cauza, care a provocat-o, de specia animalului și de organul afectat;

3) inflamația este răspunsul organismului la orice leziune cu manifestări predominant *locale*, dar și cu reacții generale;

4) inflamația este un complex de reacții vasculo-tisulare și poate să evolueze doar la nivelul tisular și de organ.

Inflamația ca proces patologic tipic este proprie tuturor speciilor regnului animal (de la metazoare până la mamifere și om), și în toate organele organismului uman. Entitatea clinică a procesului inflamator în diferite organe se formează de la rădăcina latină sau greacă a denumirii organului cu adăugarea sufixului *-it* sau *-itis* (de ex., inflamația mucoasei stomacului se numește gastrită, a pielii – dermatită, a limbii – glosită etc.).

Inflamația reprezintă un proces patologic elaborat în filogeneză, înregistrat în memoria genetică a speciei și a individului în formă de complexitate de procese stereotipe declanșate de substanțe biologice active, generate la leziunea celulelor. Toate aceste fenomene preexistă în organism în formă de programe latente, care se activează la apariția proceselor patologice celulare (leziuni celulare, distrofii, necroză) provocate de factorul nociv și demarează avalanșa consecutivă de reacții, care în sumă constituie inflamația. Or, inflamația este un proces stereotip, cli-

șeu, care evoluează în conformitate cu legile sale intrinsece fixate în codul genetic, deosebindu-se doar în detalii în funcție de factorul etiologic, de specia biologică și de organul afectat.

### 15.2. Etiologia inflamației

Inflamația poate fi provocată de numeroși factori, proprietatea generală a cărora este capacitatea de a altera structurile organismului (celule, substanța acelulară,) și de a modifica homeostazia antigenică a organismului.

Factorii cauzali, care provoacă inflamația, se numesc *factori flogogeni*. Factorii flogogeni pot fi atât exogeni, cât și endogeni. Din *cauzele exogene* fac parte factorii patogeni mecanici, fizici, chimici, biologici (substanțe și ființe ce conțin informație străină organismului dat). Din *cauzele endogene* fac parte dereglările metabolice (depuneri de săruri, colesterol), acțiunea enzimelor digestive (intracelulare și secretate de glandele exocrine), substanțe biologice active, autoantigene, defectele congenitale sau activizarea nesancționată a sistemului complementului, hemo-coagulant, caliceinic ș.a.).

În etiologia inflamației un rol foarte important îl joacă condițiile, în care acționează cauza – particularitățile ereditare, constituționale și reactivitatea organismului, defectele sistemului imun, ale sistemului complementului, sistemului de coagulare a sângelui, fibrinolitik, caliceinic, ale țesutului conjunctiv. Există numeroase substanțe – modulatori ai inflamației, care de sine stătător nu provoacă inflamația, însă influențează cantitativ procesul inflamator. Respectiv, substanțele care amplifică reacția inflamatoare se numesc *proinflamatoare*, iar cele ce diminuează – *antiinflamatoare*. În calitate de modulatori ai reacției inflamatoare evoluează mediatorii sistemului nervos vegetativ, hormonii glandelor endocrine, substanțele medicamentoase pro- și antiinflamatoare.

### 15.3. Patogenia inflamației

Mecanismele generale de desfășurare a reacției inflamatorii sunt în linii principiale determinate genetic, ceea ce presupune un oarecare stereotipism în evoluția inflamației cu unele modulații determinate de specificul factorului etiologic, specia biologică, particularitățile individuale ale organismului și ale organului, în care se dezvoltă inflamația.

Inflamația prezintă un proces patologic tipic cu reacții inițiate și menținute de substanțe biologice active, care se eliberează, se activează sau se sintetizează în momentul acțiunii lezante a factorului patogen. Acestea sunt așa-numitele *sisteme flogistice* – sistemele morfo-funcționale responsabile de dezvoltarea reacțiilor inflamatorii ca răspuns la leziunile structurale provocate de factorii patogeni (flogogeni). Or, factorul nociv etiologic doar provoacă leziuni la nivel celular și prin aceasta declanșează inflamația, care ulterior evoluează ca un proces stereotip în virtutea legilor imanente genetic determinate de macroorganism.

Procesele patogenetice principale ale inflamației sunt:

- a) *alterația* – leziunea țesuturilor;
- b) eliberarea, activarea sau sinteza de substanțe biologice active promovatoare ale inflamației (*mediatori inflamatori*);
- c) *reacțiile vasculare* – ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vasculară;
- d) *exsudația* – extravazarea lichidului, edemul inflamator;
- e) *emigrarea celulelor sanguine și infiltrarea organului inflammat* cu neutrofile, eozinofile, limfocite, monocite;
- f) *proliferarea celulelor* de origine mezenchimală;
- g) *regenerarea*.

Sucesiunea stabilă a evoluării acestor procese, predominarea unora din acestea în diferite perioade ale inflamației au permis divizarea procesului inflamator în câteva faze (A.I.Strucov):

1) *faza alterativă* – predomină alterația – leziunile celulare, distrofia, necroza;

2) *faza reacțiilor* vasculare, a dereglărilor reologice, hiperpermeabilității vaselor, exsudării, emigrării leucocitelor;

3) *faza proliferativă și regenerativă*.

O altă periodizare a procesului inflamator în conformitate cu patogenia acestuia se evidențiază:

1) *faza inițială* cu mecanismul declanșator, care corespunde fazei alterative;

2) *faza mediației* chimice, care corespunde fazei reacțiilor microcirculatorii;

3) *faza terminală* mediată predominant de prostaglandine, care corespunde fazei proliferative și regenerative.

### 15.3.1. Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară

*Alterația* (leziune, distrucție) este orice modificare persistentă a structurii celulelor și elementelor aceluare ale țesuturilor și organelor însoțite de dereglarea funcțiilor acestora. În procesul inflamator alterația inițială este provocată de acțiunea factorului nociv și se numește *alterație primară*. Ulterior pe parcursul dezvoltării procesului inflamator alterația poate fi și consecință a acțiunii factorilor patogenetici – *alterația secundară*. Suma acestor procese alterative constituie *alterația totală* în procesul inflamator.

*Alterația primară* reprezintă modificările structurale și dereglările funcționale provocate nemijlocit de factorul nociv în locul acțiunii acestuia.

Alterația primară reprezintă mecanismul de declanșare (trigger) și inițiază debutul inflamației.

Alterația primară poartă mai frecvent caracter localizat, însă la pătrunderea masivă a factorului nociv în mediul intern pot

surveni și leziuni generalizate (de ex., circulația în sânge a tripsinei și lipazei pancreatice în caz de pancreatită afectează concomitent întreg patul vascular și mai multe organe).

Alterația poate fi localizată la nivel molecular, subcelular, celular, cuprinde atât parenchimul organului (celulele specifice), cât și stroma – vasele sanguine și limfatice, structurile nervoase, structurile aceluare (substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, fibrele elastice, colagenice).

Formele de exprimare a alterației primare pot fi: leziuni celulare, distrofii, necrobioza, necroza, dezorganizarea structurilor intercelulare, dezintegrarea structurilor nervoase, a vaselor sanguine și limfatice.

Evoluția procesului inflamator în faza inițială, declanșatoare depinde de volumul și caracterul alterației primare produsă de factorul cauzal. În funcție de specificul factorului etiologic mecanismul de dezvoltare și caracterul alterației primare este diferit.

1. Factorii mecanici provoacă leziuni mecanice ale elementelor structuralizate ale organismului, dezorganizează structura celulelor, organelor, țesuturilor, vaselor sanguine și limfatice, nervilor, țesutului conjunctiv (celule, fibre și substanța intercelulară) cu evoluția spre distrofie și necroză.

2. Factorii fizici modifică starea atomilor (ionizarea, formarea de izotopi radioactivi, pierderea sau acapararea de electroni – oxidarea sau reducerea), provoacă polarizarea celulei, disocierea moleculelor, electroliza, formarea de radicali liberi, denaturarea moleculelor complexe; ulterior aceste modificări la nivel atomic și molecular produc leziuni celulare, distrofii, necroză.

3. Factorii patogeni chimici interacționează cu substanțele chimice proprii ale organismului prin reacții de oxidare, reducere, neutralizare, substituție ș.a., formând substanțe noi, ceea ce

dereglează homeostazia biochimică cu consecințele respective pentru celulele alterate și pentru organism.

4. Enzimele proteolitice exogene (sau enzimele digestive proprii pătrunse în mediul intern, de ex., în pancreatită) provoacă inflamația prin acțiunea lezantă directă asupra celulelor.

5. Substanțele ce conțin informație specifică (antigene heterogene din componența microorganismelor) la primul contact cu organismul inițiază reacții complexe nespecifice – activarea complementului pe cale nespecifică alternativă, a sistemului coagulant, fibrinolitic, calicreinic ș.a. Aceleași substanțe la contactul repetat cu organismul sensibilizat provoacă inflamații alergice. În unele cazuri substanțele proprii ale organismului devin antigene (autoantigene, autoalergene) și declanșează inflamația autoalergică.

6. Factorii patogeni biologici provoacă inflamația printr-un mecanism alterativ complex, care depinde de patogenitatea de specie și agresivitatea (virulența) individuală a microorganismului.

Agresivitatea este capacitatea microorganismelor de a se inocula în organism, de a se fixa, multiplica și de a se propaga. Deoarece majoritatea microorganismelor se referă la heterotrofi (consumă substanțe nutritive sintetizate de alt organism – cel al omului), toate procesele agresivității sunt însoțite de disimilarea organismului-gazdă.

Din factorii de agresivitate, prin intermediul cărora microorganismele produc alterație, fac parte:

a) enzimele bacteriene, prin intermediul cărora bacteriile scindează substanțele constitutive ale macroorganismului până la compuși asimilabili (hialuronidaza depolimerizează acidul hialuronic până la tetra- și dimeri, elastaza și colagenaza dezin-tegrează fibrele respective, coagulaza și fibrinolizina scindează fibrina din coagulul sanguin, lecitinaza – fosfolipidele membra-

nei celulare, ADN-aza – acidul dezoxiribonucleic, enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice – substratele respective;

b) agresinele – substanțele, care inhibă reacțiile protective ale gazdei (supresorii celulelor imunocompetente, inhibitorii fagocitozei, antifaginele, care inhibă activitatea bacteriofagilor ș.a.);

c) liganzii nespecifici de pe membrana microorganismului sau fragmentul constant al imunoglobulinelor (Fc) fixate specific pe membrana microorganismului conduce la activizarea complementului pe cale alternativă sau clasică cu toată avalanșa de reacții succesorii și distrucția celulelor prin acțiunea factorilor activi C7-C9 ai complementului; de menționat că complementul activat anihilează nu numai microorganisme, ci poate altera și celulele macroorganismului.

Or, indiferent de mecanismul patogen rezultatul acțiunii factorului etiologic al inflamației este alterarea celulelor parenchimatului, a stromei organului – a țesutului conjunctiv (celule, fibre, substanța fundamentală), a structurilor nervoase, a vaselor sanguine și limfatice.

Alterația are diferite forme morfopatologice.

Astfel, alterația celulară se manifestă prin diferite procese tipice: leziuni celulare, diverse forme de distrofie celulară (proteică, lipidică, hidrică), necrobioză (procesul reversibil de murire a celulei), necroză (necrobioza finalizată cu moartea celulei).

Alterația structurilor acelulare se manifestă prin depolimerizarea acidului hialuronic din țesutul conjunctiv, intumescența fibrinoidă și mucoidă, dezorganizarea fibrelor elastice și colagenice.

Alterația microvaselor este exprimată prin dereglarea integrității peretelui vascular, extravazarea lichidului intravascular, diapedeza eritrocitelor, hemoragii, dereglarea metabolismului transcapilar, dereglări microcirculatorii (stază capilară, sludge,



tromboză, limfostază și coagularea intracapilară a limfei), dereglări reologice ș.a.

Alterația structurilor nervoase (receptori, terminațiuni aferente, fibre nervoase, neuroni intramurali) antrenează dereglări ale integrării nervoase a organismului (paralizia musculaturii netede a organelor și a vaselor sanguine, dereglări trofice, eliberarea locală a mediatorilor cu efectele respective).

Modificările structurale ale organului conduc și la dereglări funcționale.

Astfel, denaturarea moleculelor complexe este asociată de pierderea funcțiilor specifice sau, din contra, de activizarea nespecifică (de ex., factorul Haggemann); dezintegrarea organitelor celulare dereglează funcțiile specifice ale acestora (replicarea ADN în nucleu, sinteza de proteine în ribozomi, fosforilarea oxidativă în mitocondrii, transportul selectiv transmembranar și menținerea homeostaziei intracelulare ș.a.). În consecință are loc dereglarea metabolismului – predominarea proceselor catabolice asupra celor anabolice, acumularea de produși metabolici intermediari (acid lactic, corpi cetonic, peptide, aminoacizi, amine biogene, cetoacizi, amoniac, acidul arahidonic și prostaglandine, acizi grași, produsele de peroxidare a lipidelor). Procesele catabolice se intensifică și din cauza eliberării din celulele alterate a enzimelor hidrolitice (proteolitice, glicolitice, lipolitice), care scindează proteinele, glucidele și lipidele proprii. O importanță deosebită are hialuronidaza, care depolimerizează glucozoaminoglicanii substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, ceea ce contribuie la expansia factorului patogen, extinderea alterației și a focarului inflamator.

Dereglările metabolice conduc la modificări fizico-chimice ale microecologiei tisulare în inflamație, care se manifestă prin  $H^+$ -hiperionie (acidoză metabolică), hiperosmie și hiperonchie,

hiperhidratarea țesuturilor, intumescență celulară, acumularea de ioni de potasiu.

Or, alterația primară este constituită din modificări biochimice, fizico-chimice, structurale și dereglări funcționale survenite drept consecință a acțiunii nemijlocite a factorului etiologic, care a inițiat inflamația.

#### *Alterația secundară*

Alterația primară, fiind primul efect al acțiunii factorului etiologic, este și primul factor patogenetic; acesta, în virtutea legilor despre relațiile de cauză și efect, devine cauză a efectelor ulterioare. Astfel, efectele alterației primare se transformă ulterior în cauze de ordinul doi, care rezultă efecte de ordinul doi; ultimele devin cauze de ordinul trei provocând efecte de ordinul trei etc., formând un lanț patogenetic lung și ramificat, care menține evoluția inflamației.

Printre efectele succesive declanșate de alterația primară sunt atât fenomene fiziologice (protective, compensatoare, reparative), cât și patologice. Totalitatea de fenomene patologice distructive declanșate de alterația primară se numește *alterație secundară*. Cauzele și mecanismele patogenetice ale alterației secundare sunt următoarele:

1) modificările fizico-chimice ale microecologiei în focarul inflamator – acidoza intercelulară, hiperconcentrația de ioni de potasiu, hiperosmia și hiperonchia, hiperhidratarea spațiului interstițial – provoacă modificări structurale și dereglări metabolice și funcționale la nivelul celulelor din zona inflamată (intumescența celulelor, distrofia, necrobioza și necroza);

2) neurotransmițătorii eliberați din structurile nervoase alterate (acetilcolina, noradrenalina) rezultă efectele respective vasculo-tisulare – conduc la spasmul vascular, dilatarea paralică și modificările respective hemodinamice, limfodinamice, histotrofice;

3) produsele metabolismului dereglat și substanțele cu activitate biologică – polipeptidele formate la acțiunea enzimelor proteolitice, aminele biogene (histamina, serotonina, tiramina) formate prin decarboxilarea aminoacizilor respectivi, peroxizii lipidici, acidul lactic – mediază efecte specifice vasogene;

4) produsele dezintegrării celulare – enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice, enzimele ciclului acizilor tricarbonici – provoacă scindarea substraturilor specifice;

5) dereglările circulației sanguine în focarul inflamator (hiperemia arterială și venoasă, staza, tromboza) cu consecințe fiziopatologice – condiționează dereglările microcirculatorii, reologice, hiperpermeabilitatea vaselor, dereglări metabolice, trofice și funcționale.

Efectele alterative secundare se asociază la cele primare constituind alterația sumară. De menționat că deseori alterația secundară depășește volumul alterației primare provocate de acțiunea directă a factorului patogen.

### *15.3.2. Mediatorii inflamației*

Deși diverse în debut, reacțiile inflamatorii provocate de diferiți factori etiologici evoluează ulterior pe o pistă patogenetică comună pentru toate cazurile. Aceasta se explică prin faptul că inflamația se desfășoară după scenariul genetic caracteristic pentru specia și individul concret. Astfel, după debutul procesului inflamator factorul etiologic este marginalizat, iar rolul decisiv îl joacă procesele autocatalitice sau reacțiile, care rezultă formarea de *mediatori ai inflamației* – factorii patogenetici principali.

Or, mediatorii inflamației prezintă numitorul comun biochimic al acțiunii diferiților factori etiologici, intermediarii dintre cauza inflamației și patogenia acesteia. Mediatorii inflamației în mare măsură estompează specificul etiologic al inflamației, atribuindu-i coloratură de specie și individuală.

În conformitate cu legea generală biologică, care stipulează că orice modificare în sistemul autoreglator este concomitent și inițiator al reacțiilor, care vizează restabilirea homeostaziei, alterația primară și secundară în focarul inflamator prezintă totodată și triggerul, care declanșează reacții fiziologice *de compensare, protecție și reparație* orientate spre înlăturarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei structurale și funcționale. Mediatorii inflamației reprezintă veriga de legătură dintre alterația produsă de factorul patogen și răspunsul organismului la alterație. Anume mediatorii inflamației transformă acțiunile multiple și diverse ale numeroșilor factori patogeni într-o reacție universală, stereotipă, – inflamația.

Mediatorii inflamației sunt foarte numeroși și posedă acțiuni multiple, însă efectele finale ale acestora vizează următoarele obiective biologice strategice:

- protecția organului de acțiunea factorului nociv prin diminuarea acțiunii patogene și eliminarea acestuia din organism;
- delimitarea și izolarea focarului de alterație, preîntâmpinarea expansiei și generalizării;
- restabilirea structurilor alterate.

Aceste funcții nespecifice sunt efectuate de către celulele de origine mezenchimală, numărul cărora în organele parenchimatose în condiții normale este limitat, dar care însă crește în inflamație.

Creșterea numărului de celule mezenchimale în focarul inflamator este asigurată de mai mulți mediatorii cu acțiune specifică, care provoacă:

- hiperemia arterială inflamatoare și afluxul abundent de sânge (și respectiv de celule sanguine) spre focarul inflamator;

– facilitarea pasajului celulelor sanguine din patul vascular în interstițiu prin mărirea permeabilității peretelui vaselor din focarul inflamator;

– activizarea pasajului celulelor din patul vascular în interstițiu de către substanțele chimiotactice formate în focarul inflamator;

– reținerea în focarul inflamator a celulelor emigrate din sânge asigurată de citokinele care inhibă migrația;

– stimularea proliferării celulelor emigrate și a celulelor rezidente a țesutului conjunctiv;

– stimularea proceselor reparative și regenerative în focarul inflamator asigurată de citokinele-factori de creștere.

Mediatorii inflamației prezintă atât substanțe active presintetizate și depozitate în rezervele celulare, care se elimină imediat după acțiunea factorului nociv, cât și substanțe neactive, precursorii mediatorilor, care se activează în momentul acțiunii factorului nociv. De rând cu acestea mai există o categorie de mediatorii inflamatori – sisteme enzimatică, care, fiind activate în momentul acțiunii alterative a factorului nociv, sintetizează *de novo* substanțe biologice active.

Mediatorii inflamației pot fi clasificați în funcție de originea acestora și mecanismul lor de acțiune.

În funcție de origine mediatorii se clasifică în mediatorii *celulari* proveniți din diferite celule și mediatorii *plasmatici* proveniți din plasma sanguină.

*Mediatorii celulari* sunt substanțe biologice active originare din mastocite, bazofile, leucocite neutrofile și eozinofile, trombocite.

Imediat după alterarea produsă de factorul flogogen din fibrele nervoase ale sistemului nociceptiv se elimină o serie de neuropeptide (neuromediatorii ai inflamației), care exercită un puternic efect vasodilatator și induc expresia moleculelor de

adeziune pe membrana endoteliocitelor și leucocitelor, contribuind astfel la marginalizarea și emigrarea acestora.

Mediatorii originari din *bazofile și mastocite* sunt histamina, heparina, triptaza, beta-glucozaminidaza, factorii chimiotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxanul. Eliberarea mediatorilor din mastocite se produce la leziuni celulare nespecifice (mecanice, fizice, chimice), în reacțiile alergice de tip imediat prin interacțiunea cu IgE, de către factorii C<sub>3a</sub> și C<sub>5a</sub> la activarea complementului, de citokine (IL-1, IL-8).

*Histamina* este diamina formată la decarboxilarea histidinei, care dilată capilarele, contractă venulele, provocând hiperemie arterială, contractă și sferizează endoteliocitele, lărgind fisurile intercelulare și măbind permeabilitatea peretelui vascular, posedă chimiochineză – activația spontană nespecifică a locomoției leucocitelor și exercită efect chimiotactic specific pentru neutrofile, eozinofile, monocite, ceea ce duce la emigrarea și acumularea în focarul inflamator a acestor celule cu formarea de infiltrat celular.

*Heparina* – mucopolizaharid acid, principalul factor anti-coagulant natural cu acțiune directă.

*Triptaza* – enzima, care activizează pe cale alternativă complementul prin scindarea fragmentului C<sub>3</sub> cu formarea de fragmente C<sub>3b</sub> și C<sub>3a</sub> și reacțiile ulterioare până la activarea fragmentelor C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> și C<sub>9</sub>.

*Beta-glucozaminidaza* – scindează glucozaminele din substanța fundamentală acelulară a țesutului conjunctiv, măbind permeabilitatea matricei intercelulare.

*Factorii chimiotactici* ai neutrofilelor și eozinofilelor contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare din patul vascular în focarul inflamator, unde acestea își exercită funcțiile lor specifice de fagocitoză și detoxicare.

În afară de mediatorii celulari enumerați, care sunt cu toții presintetizați, depozitați în granulele intracelulare și eliberați în formă activă în momentul acțiunii factorului patogen prin exocitoză cu degranularea celulelor, alți mediatorii celulari sunt sintetizați de aceleași mastocite și bazofile chiar în momentul stimulării de către factorul patogen sau produsele alterației celulare. Din aceștia fac parte *prostaglandinele, leucotrienele și interleukinele*.

Mecanismul sintezei acestor substanțe constă în următoarele. O serie de derivați ai acizilor grași polinesaturați (în special acidul arahidonic) numiți eucosanoide sunt prezenți în membrana celulară în componența fosfolipidelor membranare și prezintă «materia primă» pentru sinteza substanțelor biologice active. Astfel, enzimele lipolitice (fosfolipazele) desprind din glicerofosfolipidele membranare acidul arahidonic, pentru care ulterior sunt posibile două căi de metabolizare: prin acțiunea ciclooxigenazei și prin acțiunea 5-lipooxigenazei.

*Ciclooxigenaza* este o enzimă membranară, care formează din acidul arahidonic endoperoxizi instabili  $PGG_2$  și  $PGH_2$ , care, la rândul lor, derivă în compuși ciclici – prostaglandinele ( $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_2$ -alfa), prostaciclina ( $PGI_2$ ) și tromboxanii ( $TxA$  și  $TxB$ ) (Cifra indică numărul de legături duble ale catenelor laterale.).

Efectul biologic al prostaglandinelor constă în modificarea echilibrului nucleotidelor ciclice intracelulare (mesagerii secundari) – adozinmonofosfat ciclic (AMPC) și guanozinmonofosfat ciclic (GMPc). AMPC inhibă, iar GMPc activează procesele celulare – proliferarea celulară, producția limfokinelor, citoliza mediată celular, formarea rozetelor de către limfocitele B, sinteza anticorpilor, acțiunea asupra musculaturii netede, asupra plachetelor, leucocitelor. Astfel,  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_2$ -alfa exercită vasodilatație,  $PGF_2$ -alfa și  $PGE_2$  sunt uterotonice (stimulează

musculatura netedă a uterului),  $PGE_2$  produce bronhodilatare. Sub acțiunea *tromboxansintetazei* se formează tromboxani –  $TxA_2$  și  $TxB_2$ , care stimulează agregarea plachetară, posedă proprietăți chimiotactice și stimulează fagocitoza, stimulează sinteza ADN, ARN și a hexozaminei, stimulează fibroblaștii, posedă acțiune vaso- și bronhoconstrictoare.

Sub acțiunea *prostaciclinsintetazei* are loc sinteza prostacilinei  $PGI_2$ , care posedă efecte vasodilatatoare, permeabilizante, stimulează proliferarea fibroblaștilor, produce hiperalgie, este un antiagregant trombocitar.

Calea lipooxigenazică se efectuează de către *lipooxigenază* – enzima din citosol, care transformă acidul arahidonic în derivați hidroxiperoxizi, din care se formează leucotriene (LT) –  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  etc. Activitatea biologică a leucotrienelor este diversă: astfel  $LTB_4$  posedă chimiotactism pentru leucocitele polimorfonucleare, complexul  $LTC_4 + LTD_4$  reprezintă substanța cu acțiune lentă a anafilaxiei (SRS-A – slow-reacting substance of anaphylaxis), care provoacă bronhospasmul în reacțiile pseudoalergice. De menționat că efectul bronhoconstrictor al SRS-A depășește de mii de ori efectul histaminei și a  $PGF_2$ -alfa și, în plus, este rezistent la antihistaminice.

*Interleukinele (IL)* fac parte din grupul citokinelor ( $TNF\alpha$  – tumor necrosis factor, IL1, IL-6, IL-8) și sunt sintetizate de mastocite de rând cu alte celule – macrofagi, limfocite T, celule endoteliale. *Interleukina-1 (IL-1)* este un pirogen endogen, activează limfocitele T și secreția de «limfokine inflamatorii», stimulează producția IL-2 de către T-helperi, activează neutrofilele, are acțiune procoagulantă, sporește afinitatea endoteliului pentru polimorfonucleare (PMN) și suscită migrarea acestora, activează creșterea și diferențierea limfocitelor B, este o mitogenă fibroblastică, activează osteoclaștii.

Efecte finale ale mediatorilor mastocitari sunt:



– dilatarea arteriolelor, capilarelor și venulelor cu mărirea debitului sanguin și debitului leucocitar prin vasele organului inflammat;

– mărirea permeabilității peretelui vascular, care facilitează diapedeza transvasculară a leucocitelor;

– chimiochineza și chimiotactismul, care stimulează locomoția leucocitelor și migrația acestora în focarul inflamator;

– agregarea trombocitelor, hemo- și limfocoagularea, hemostaza și limfostaza cu micșorarea efluxului sanguin și limfatic din focarul inflamator și minimizarea pericolului diseminării factorului patogen în afara focarului inflamator;

– imobilizarea și reținerea leucocitelor emigrate în focarul inflamator, unde acestea efectuează fagocitoza;

– stimularea proliferării celulelor de origine mezenchimală în focarul inflamator.

Mediatorii originari din *leucocitele neutrofile* sunt enzimele lizozomale și produșii bactericizi formați pe căile oxigendependente și oxigenindependente și care realizează devitalizarea intracelulară a microbilor .

Din enzimele lizozomale leucocitare fac parte: enzimele glicolitice – glucozaminidaza, galactozidaza, glucozidaza, glucuronidaza, fucozidaza, hialuronidaza, lizozimul, neuraminidaza; enzimele proteolitice – arilamidaza, catepsinele, colagenaza, elastazele, histonazele, enzima chimotripsine-like, renina, activatorul plasminogenului; enzimele lipolitice – lipazele acide, colesterolesteraza, glucocerebrozidaza, fosfolipaza A<sub>1</sub> și A<sub>2</sub>, nucleotidazele (ARN-aza și ADN-aza); diverse enzime – fosfataza acidă, mieloperoxidaza, peroxidazele, fosfodiesterazele.

Produșii bactericizi *oxigendependenți* se formează în fagocite la activarea procesului intracelular de reducere a oxigenului molecular de către nicotinamidnucleotidul și nicotinamidnucleotidfosfatul redus – NADH și NADPH. În urma reacției se

formează anionul superoxid ( $O_2^-$ ), peroxidul de hidrogen ( $H_2O_2$ ), oxigenul singlet ( $^1O_2$ ), radicalul hidroxil ( $OH^\cdot$ ), halogenații ( $OCl^\cdot$ ). Aceste produse posedă nu numai activitate bactericidă, ci și acțiune alterativă nespecifică asupra celulelor.

Din produșii bactericizi *oxigenindependenți* o importanță majoră au enzimele lizozomale, proteinele cationice, care alterează membrana celulelor microorganismului, lizozimul (mura-midaza), care scindează acidul muraminic din componența mucoproteinelor peretelui celulei microbiene, lactoferina, care asociază fierul necesar pentru activitatea vitală a microorganismelor, exercitând astfel efect bacteriostatic.

Mediatorii inflamației proveniți din *leucocitele eozinofile* reprezintă atât produsele oxigendependente, comune cu cele ale neutrofilelor, cât și mediatorii specifici. Mediatorii eozinofilici includ:

- proteinele cationice și proteina bazică principală cu acțiune directă antiparazitară;
- peroxidaza (scindează peroxidul de oxigen până la apă și oxigen atomic, iar în prezența halogenilor formează  $OCl^\cdot$ );
  - histaminaza (efectuează dezaminarea oxidativă a histaminei), arilsulfataza (inactivează leucotrienele);
- fosfolipaza D (inactivează factorul activator al trombocitelor);
- substanța perforina (formează canale în membrana celulară și produce liza celulei microbiene sau parazitare similar cu acțiunea complexului  $C_5-C_9$  al complementului activat);
- receptorii pentru  $C_{3b}$ , prin intermediul cărora eozinofilele se fixează de complementul asociat de paraziții pluricelulari, eliberând proteine cationice, proteina bazică principală și perforina, și astfel nimicind parazitul.

Mediatorul principal *trombocitar* este serotonina depozitată și eliberată la agregarea acestora. Serotonina este o monoamină,

care provoacă spasmul arteriolelor și al musculaturii netede din organele interne, mărește permeabilitatea vaselor.

Mediatorii *limfocitari* sunt secretați de către limfocitele sensibilizate de antigen și poartă denumirea generică de *limfokine*. Din acestea fac parte:

- factorul mitogen, care stimulează în mod nespecific proliferarea limfocitelor nesensibilizate de antigen;
- factorul hiperpermeabilității peretelui vascular;
- limfocitotoxina, care posedă activitate citotoxică directă;
- factorul chimiotactic, care contribuie la emigrarea limfocitelor din patul vascular în focarul inflamator;
- factorul inhibitor al emigrației macrofagilor, care imobilizează macrofagii emigrați în țesuturi și-i fixează în focarul inflamator.

Din mediatorii celulelor *sistemului endocrin difuz* (sistemul APUD) fac parte catecolaminele, serotonina, oligopeptidele (substanța P, VIP, colecistochinina etc.).

*Mediatorii umorali* ai inflamației provin din lichidele mediului intern, unde preexistă în formă de predecesori inactivi.

*Sistemul complementului.* În procesul inflamator complementul poate fi activat pe cale nespecifică alternativă de către microorganism la primul contact cu macroorganismul sau pe cale specifică clasică prin intermediul complexelor imune la contactul repetat cu macroorganismul imunizat. În urma activării complementului se formează substanțe biologice active cu un spectru larg de efecte – vasogene, chimiotactice, activatori de alte celule și substanțe biologice active.

În procesul activizării sistemului complementului se formează următoarele substanțe biologice active cu rol de mediatori inflamatori:

- C<sub>1q</sub> – se leagă de IgG și IgM în reacțiile imune, participând la activarea specifică a complementului pe cale clasică;
- C<sub>2</sub> – kinina C<sub>2</sub> crește permeabilitatea vasculară și produce edem;
- C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub> – anafilatoxine, degranulează mastocitele, eliberează histamina și enzimele lizozomale din mastocite, produce contracție musculară, crește permeabilitatea vaselor, opsonizează bacteriile,;
- C<sub>3b</sub> – amplifică prin feed-back pozitiv activarea complementului pe cale alternativă nespecifică, posedă citotoxicitate dependentă de anticorpi, provoacă aderența imună, opsonizarea microorganismelor, ceea ce facilitează fagocitoza de către macrofagele, care au pe membrana lor receptori pentru C<sub>3</sub>, stimulează producția limfokinelor de către limfocitele B;
- C<sub>3b</sub> – stabilizează properdina;
- C<sub>4a</sub> – anafilatoxină slabă;
- C<sub>4b</sub> – provoacă aderența imună și declanșează fagocitoza;
- C<sub>5b</sub> – opsonizează fungii, inițiază distrugerea membranelor celulelor parazitare;
- C<sub>6</sub> – inițiază coagularea sângelui;
- C<sub>5-C8</sub> – fragmentele C<sub>5-C8</sub> activate polimerizează fragmentul C<sub>9</sub> cu formarea complexului de atac al membranei – structuri tubulare, care se inserează în membrana celulei-țintă formând pori transmembranari permeabili pentru ioni și apă cu citoliza osmotică.

O importanță deosebită are reacția de activare a complementului pe cale clasică în reacțiile autoalergice (inflamație autoalergică), în lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrită cronică cu depunerea complexelor imune în membrana bazală a glomerulului renal, în boala serului, în imunovascularite și alte boli alergice de tip citotoxic.

*Factorul de contact Hageman* (factorul XII al sistemului hemocoagulant) se activează la contactul acestuia cu orice suprafață necongruentă – cu colagenul denudat, membrana bazală, complexe imune. Factorul Hageman activat provoacă, la rândul său, trei efecte importante – activează sistemul hemocoagulant, sistemul fibrinolitic și sistemul kininogenetic.

Activarea sistemului hemocoagulant rezultă în finală formarea de trombină, fibrină și coagularea sângelui.

Sistemul fibrinolitic în plasma sanguină este reprezentat prin precursorul plasminei – plasminogena, care poate fi activată de streptokinaza bacterială, urokinaza sintetizată de rinichi, tripsina plasmatică, trombină. În mod fiziologic activator al fibrinolizei este factorul Hageman format în focarul inflamator.

Rezultatul activării sistemului fibrinolitic este depolimerizarea fibrinei și dezintegrarea trombului. Sistemul kininelor plasmatică include substanțe cu masa moleculară mică (kinine), principală fiind bradikinină. Există două sisteme de kininogeneză – I și II. Primul sistem este reprezentat prin kininogenul plasmatic I (alfa-globulina plasmatică). Factorul Hageman activ transformă prekalicreina plasmei în calicreină, iar aceasta din urmă transformă bradikininogena în bradikinină. Al doilea sistem de kininogeneză este reprezentat prin kininogenul II feric, activarea căruia de către factorul Hageman activ formează bradikinină prin sistemul plasminogen – plasmină. Bradikinină formată în focarul inflamator dilată vasele sanguine, accelerează hemodinamica și debitul sanguin, provoacă senzația de durere (probabil, prin intermediul serotoninei), contractă musculatura netedă a organelor interne, provoacă hipotensiune arterială sistemică, accelerează respirația externă. Kininogeneza mai poate fi inițiată și de bacterii, de traumatizarea țesuturilor, de asemenea în pancreatita cu hipertripsinemie, în stadiile tardive ale inflamației.

Or, în urma acțiunii factorului flogogen în țesutul alterat are loc eliberarea, sinteza și activizarea mediatorilor inflamatori, care declanșează procesele ulterioare din focarul inflamator: reacțiile vasculare, reacțiile celulare mezenchimale, regenerarea.

### *15.3.3. Reacțiile vasculare în procesul inflamator*

Sub acțiunea mediatorilor enumerați mai sus în focarul inflamator se dezvoltă succesiv o serie de reacții vasculare, care se succedă unele pe altele, cu o manifestare maximă în anumite perioade ale procesului inflamator. De la reacțiile vasculare derivă alte multiple fenomene inflamatorii cu semnificație protectivă și reparativă, dar și cu acțiune alterativă.

Din reacțiile vasculare inflamatorii și fenomenele asociate fac parte: ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vaselor, exsudația, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, limfostaza, diapedeza și emigrarea leucocitelor.

*Ischemia* prezintă o reacție vasculară de scurtă durată (uneori lipsește), care apare imediat după acțiunea factorului flogogen și este consecință a acțiunii directe a factorului nociv sau a eliberării mediatorilor vasoconstrictori (noradrenalina) din structurile nervoase distruse. Din cauza duratei scurte nu are importanță esențială pentru evoluția inflamației.

*Hiperemia arterială* se instalează imediat în urma ischemiei, este limitată de arealul țesutului inflamă și are importanță crucială în geneza reacțiilor vasculare și tisulare ulterioare. Hiperemia arterială inflamatoare este cauzată de mediatorii inflamației (histamina, anafilatoxinele –  $C_{3a}$ ,  $C_{4a}$ ,  $C_{5a}$ , bradikinina, serotonina, prostaglandina  $PGE_2$ ).

Manifestările caracteristice pentru hiperemia arterială inflamatorie, similare cu cele din alte forme de hiperemie arterială, constă în umplerea excesivă cu sânge a arteriolelor, capilarelor

și venulelor țesutului inflammat, mărirea debitului sanguin prin țesut, efectele metabolice asociate (oxigenarea abundentă, intensificarea metabolismului). Exteriorizarea este de asemenea analoagă cu orice hiperemie arterială: roșeața, creșterea temperaturii locale, creșterea în volum a țesutului.

Importanța biologică a hiperemiei arteriale inflamatoare este preponderent benefică. Debitul sanguin crescut asigură țesutului inflammat condiții optime trofice, ceea ce mărește rezistența la acțiunea factorului patogen și creează premise pentru procesele reparative. Un alt efect benefic al hiperemiei arteriale este afluxul abundent și acumularea în vasele țesutului inflammat a leucocitelor sanguine, care ulterior vor rezulta eliberarea de mediatori ai inflamației, fagocitoza, infiltrația celulară, proliferarea și regenerarea. De rând cu efectele favorabile, hiperemia arterială poate avea și consecințe nefavorabile, exprimate prin hemoragii din vasele dilatate, răspândirea din focarul inflamator în organism a substanțelor biologic active și toxice cu efecte generalizate, diseminarea germenului patogen și apariția focarelor inflamatoare secundare.

Specificul hiperemiei arteriale inflamatoare, comparativ cu alte forme neinflamatorii, este caracterul paralic (vasele nu reacționează la stimulenții vasoconstrictori) și persistent (din cauza formării incontinue a mediatorilor vasele sunt menținute permanent în stare de dilatare). Areactivitatea vaselor sanguine la stimulii vasoconstrictori se mai explică și prin acidoza tisulară și excesul de potasiu. A treia particularitate constă în faptul că hiperemia arterială inflamatorie este însoțită de mărirea rezistenței fluxului sanguin și de hiperpermeabilitatea peretelui vascular.

Creșterea rezistenței în vasele focarului inflamator se explică prin hemoconcentrație și mărirea vâscozității sângelui din cauza extravazării lichidului intravascular (exsudarea), prin dereglarea microcirculației cauzate de adeziunea și agregarea celu-

lelor sanguine, prin dereglări reologice, tromboză, tumefierea și incongruența endoteliului cu îngustarea lumenului vascular, creșterea presiunii mecanice în țesut consecutiv edemului cu compresia vaselor sanguine (capilare, venule). Toți factorii enumerați conduc la încetinirea progresivă a vitezei hemocirculației încă la etapa hiperemiei arteriale.

*Hiperpermeabilitatea* vaselor modulului microcirculator (arteriole, capilare, venule) este o trăsătură specifică pentru hiperemia arterială inflamatoare și persistă de la început și până la rezoluția procesului. Cauza acestui fenomen este acțiunea mediatorilor inflamatori, iar mecanismul constă în activizarea aparatului contractil al endoteliocitelor, contracția și sferizarea acestora, lărgirea fisurilor interendoteliale cu filtrația abundentă a lichidului intravascular și a substanțelor macromoleculare și transportul lichidului intravascular în interstițiu prin pinocitoză și veziculație. De menționat că pe parcursul inflamației membrana bazală a peretelui vascular își păstrează integritatea.

Or, reacția endoteliocitelor are efect triplu: hiperpermeabilitatea și extravazarea lichidului prin spațiile intercelulare, extravazarea lichidului prin transport transendotelial (pinocitoza și veziculația) și încetinirea fluxului sanguin. Reacțiile endoteliului persistă pe tot parcursul procesului inflamator.

Importanța hiperemiei arteriale inflamatoare constă în hiperperfuzia organului inflammat, aportul abundent de substanțe nutritive și oxigen cu eliminarea concomitentă a cataboliților și produselor de dezintegrare celulară și activitate vitală microbiană. O importanță deosebită constituie afluxul abundent cu sânge al leucocitelor, care ulterior vor emigra în focarul inflamator.

*Hiperemia venoasă* inflamatoare rezultă din evoluția hiperemiei arteriale. O atare transformare are mai multe cauze:

— factorii endoteliali – sferizarea endoteliocitelor și îngustarea lumenului vaselor, incongruența endoteliului, micșorarea



sarcinii negative a endoteliului, ceea ce contribuie la alipirea de acesta a celulelor sanguine;

- factorii plasmatici, care rezultă din extravazarea lichidului – hemoconcentrația și mărirea indicelui hematocritic, mărirea vâscozității sângelui și a rezistenței hemocirculației;

- factorii reologici – la acțiunea mediatorilor inflamației (tromboxanii) are loc agregarea trombocitelor și eritrocitelor, coagularea sângelui și tromboza (factorul Hageman activ);

- factorii extravasculari – edemațierea țesutului ca rezultat al extravazării duce la compresia vaselor sanguine și limfatice, ceea ce provoacă hemostaza și limfostaza.

Manifestările hiperemiei venoase sunt îngreunarea refluxului sângelui, supraumplerea cu sânge a venulelor, încetinirea fluxului sanguin, hipoxia, reducerea proceselor oxidative și intensificarea celor anaerobe, hipotroficitatea, reducerea potențialului protectiv și reparativ al țesutului, hipercapnia, acidoza metabolică, edemul.

*Prestaza și staza* sanguină sunt rezultatul evoluției hiperemiei venoase și au patogenie mixtă – staza venoasă și staza capilară. La etapa de prestază se observă mișcări pulsatile și pendulare ale sângelui în capilare, iar în stază – oprirea hemocirculației în capilare, postcapilare și venule. Staza, care persistă mult timp, rezultă agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, microhemoragii, dereglări metabolice hipoxice, leziuni celulare hipoxice și acidotice, distrofii și necroză.

Importanța biologică a hiperemiei venoase, prestazei și stazei constă în crearea condițiilor necesare pentru ieșirea din vas și acumularea în focarul inflamator a substanțelor biologice active și a celulelor sanguine. Concomitent cu aceasta, staza sanguină și limfostaza reduc drenajul pe cale hematogenă și astfel izolează focarul inflamator, preîntâmpinând generalizarea procesului inflamator.

Consecințele negative constau în deteriorarea troficei tisulare și extinderea și aprofundarea alterației secundare.

*Agregarea* intravasculară a celulelor sanguine este inițiată de tromboxanele, care contribuie la agregarea trombocitelor, de modificările fizico-chimice ale trombocitelor și eritrocitelor (alipirea moleculelor de proteine la membranele celulare, de micșorarea sarcinii negative sau inversarea sarcinii celulelor condiționată de micșorarea raportului albumine/globuline în plasma sanguină), de concentrația sângelui, încetinirea hemodinamicii. În consecință deteriorarea capacităților reologice ale sângelui dereglează și mai mult circulația sanguină.

*Tromboza* intravasculară este favorizată de agregarea intravasculară a eritrocitelor și inițiată nemijlocit de agregarea trombocitelor și activarea factorului Hageman sau de activarea complementului. Consecințele trombozei sunt dereglările ireversibile ale circulației (staza) cu efecte metabolice și trofice, care ajung până la necroza țesutului alimentat de vasul obturat.

*Limfostaza* este condiționată de compresia mecanică a vaselor limfatice, de blocul drenajului limfei și de coagularea limfei – proces identic cu coagularea sângelui. La fel ca și hemostaza, limfostaza pe lângă efectele negative are și o importanță biologică pozitivă – blocul drenajului limfatic din țesutul inflammat împiedică diseminarea germenului patogen din focarul inflamator în tot organismul.

Efectele finale ale reacțiilor vasculare sunt acumularea în focarul inflamator al celulelor de origine mezenchimală cu funcție protectivă, trofică și reparativă, localizarea procesului inflamator și reducerea riscului diseminării factorului patogen.

#### 15.3.4. Exsudația în focarul inflamator

*Exsudația* (edemul inflamator) reprezintă extravazarea lichidului intravascular în spațiile interstițiale sau în cavitățile seroase.

Factorii exsudației sunt multipli:

1) mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în capilare, post-capilare și venule ca rezultat al hiperemiei venoase și stazei, ceea ce conduce la intensificarea procesului de filtrație în sectorul proximal al vaselor metabolice și concomitent împiedică resorbția (intravazarea) lichidului interstițial în sectorul distal microcirculator; în condiții de limfostază rezultatul final este retenția excesului de lichid în interstițiu (edemul);

2) hiperpermeabilitatea peretelui vascular, care rezultă pasajul pasiv și transportul transendotelial al lichidului prin pinocitoză și veziculație, ieșirea din vas a substanțelor macromoleculare și transportul paralel al apei;

3) hiperonchia în spațiul interstițial creată de proteinele extravazate și de fragmentarea substanțelor polimere;

4) hiperosmia în spațiul interstițial condiționată de creșterea concentrației substanțelor micromoleculare în lichidul interstițial;

5) mărirea capacităților hidrofiele ale coloizilor intercelulari (în special a glucozaminoglicanilor) ca rezultat al acidozei tisulare, ceea ce rezultă acumularea excesivă de apă.

Compoziția exsudatului depinde de specificul factorului flogogen și de gradul de alterare al peretelui vascular. Astfel și în normă în vasele metabolice are loc filtrația lichidului intravascular (extravazarea) și resorbția lichidului interstițial (intravazarea); de menționat că aceste două procese se desfășoară cu o mică predominare a filtrației față de resorbție, diferența de volum constituind limfa, ce se scurge prin vasele limfatice. În hiperemia venoasă simplă (neinflamatoare) are loc doar o predominare

considerabilă a filtrației față de reabsorbție – *transsudarea*, fără de alterarea esențială a vaselor, din care cauză și compoziția transsudatului rămâne aproape aceeași, ca și a lichidului interstital format în condiții obișnuite.

În hiperemia inflamatoare compoziția extravazatului numit *exsudat* diferă de cea a transsudatului:

- conține mai mult de 2% proteine, acestea fiind cu masa moleculară mare (globuline, fibrinogen);
- conține celule (eritrocite, trombocite, leucocite);
- în caz de inflamație infecțioasă exsudatul este septic – conține germenul patogen și produșii vitali ai acestuia (toxine, enzime, antigene).

În funcție de compoziția exsudatului deosebim câteva forme: exsudat seros, fibrinos, hemoragic, purulent, putrid.

*Exsudatul seros* conține până la 3% proteine cu masa moleculară mică (predominant albumine), puține leucocite neutrofile, ceea ce determină și proprietățile fizice ale acestui exsudat – vâscozitatea mică (consistență apoasă), fluid (se scurge ușor), aproape transparent. Se întâlnește frecvent la inflamația foițelor seroase (de ex., peritonită, pericardită, pleurită), de unde și denumirea de exsudat seros.

*Exsudatul fibrinos* conține proteine cu masa moleculară mare (globuline) și fibrinogen, ultimul fiind transformat în fibrină, ceea ce provoacă coagularea exsudatului, are consistența gelatinoasă, se fixează pe structurile tisulare, împiedică drenajul (de ex., în pericardita fibrinoasă adezivă).

*Exsudatul hemoragic* se formează la mărirea exagerată a permeabilității vaselor, conține eritrocite ieșite din vase prin diapedeză, care atribuie exsudatului aspectul caracteristic.

*Exsudatul purulent* conține un număr mare de leucocite neutrofile moarte și degenerate, care au efectuat fagocitoza (corpusculi purulenți), un număr mare de microorganisme moarte și

vii, produsele activității vitale a acestora (endo- și exotoxine, antigene), produsele descompunerii țesuturilor proprii alterate (enzime lizozomale, ioni de potasiu, hidrogen) ș.a.

Importanța biologică a exsudatului nu este univocă: pe de o parte exsudatul conține mediatori inflamatori, care întrețin inflamația, factori protectivi specifici și nespecifici (anticorpi, fagoцитi, limfocite sensibilizate, complement, lizozim), iar pe de altă parte exsudatul conține enzime proteolitice, fragmente de complement activat, factorul Hageman, care provoacă alterația secundară a țesuturilor.

#### 15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza

*Emigrarea leucocitelor* reprezintă ieșirea acestora din patul vascular în spațiul interstițial. Acest fenomen nu este specific doar pentru inflamație, ci reprezintă un proces fiziologic de recirculație a leucocitelor întru realizarea funcțiilor lor protective pe traseul următor: **lumenul vaselor sanguine ⇒ interstițiul ⇒ limfa și ganglionii limfatici ⇒ vasele sanguine**. Particularitatea esențială a inflamației este faptul că celulele emigrate sunt reținute în interstițiul țesutului inflammat, acumulându-se aici în număr considerabil, unde își exercită funcțiile lor specifice. Or, în inflamație are loc nu numai emigrarea leucocitelor, ci și fixarea în interstițiu și activizarea lor. Aceste reacții sunt realizate prin diferite mecanisme specifice.

Chimiotactismul (*chemei* – chimie, *taxis* – tropism) este forța motrică, care suscită emigrarea leucocitelor sanguine și deplasarea acestora în focarul inflamator. Cauza accelerării și intensificării procesului de emigrare a leucocitelor din patul vascular în interstițiu sunt mediatorii din focarul inflamator – substanțele chimiotactice de origine celulară, umorală și microbiană.

Din substanțele chimiotactice celulare fac parte: factorul chimiotactic al neutrofilelor și factorul chimiotactic al eozinofilelor eliberați de mastocite, histamina, enzimele lizozomale, limfokinele, glicogenul eliberat de neutrofile, prostaglandinele, tromboxanele, leucotrienele, proteinele cationice, citokinele (factorul necrozogen tumoral, interleukinele).

Din substanțele chimiotactice umorale fac parte fragmentele complementului activat  $C_{3a}$ ,  $C_{4a}$ ,  $C_{5a}$ , plasmina, fibrinopeptizii D și E, fibrina.

Substanțele chimiotactice bacteriene sunt endotoxinele bacteriene, glucidele, glicolipopeptidele, nucleoproteinele, polipeptidele, aminoacizii.

Cel mai bine studiat este procesul de emigrare a leucocitelor neutrofile, care decurge în câteva etape consecutive.

Emigrarea leucocitelor începe cu *marginăția* – din stratul axial al torentului sanguin intravascular neutrofilele se deplasează spre peretele vascular, ocupând poziția marginală, parietală.

Celulele marginalizate aderă la endoteliul vascular datorită modificării proprietăților colante ale endoteliului prin expresia pe suprafața membranei endoteliocitelor a moleculelor adezive (P- și E-selectine și ICAM – intercell adhesion molecule), hiperproducția de ciment intercelular, depunerea pe endoteliu a unui strat colant de fibrină, modificarea mucopolizaharidelor din peretele vascular, diminuarea electronegativității peretelui vascular din cauza epuizării heparinei mastocitare, expresia moleculelor de adeziune cu creșterea adezivității neutrofilelor. Aderarea se efectuează prin punțile de calciu.

Leucocitele aderate interacționează cu endoteliul și formează pseudopodii, cu care se infiltrează în fisurile interendoteliale formate anterior prin sfericizarea endoteliocitelor, ajungând astfel până la membrana bazală.

Mecanismul de penetrare a membranei bazale constă în secreția de către leucocite a enzimelor (hialuronidaza, colagenaza, elastaza), care transformă substanța fundamentală din gel în stare de soluție coloidală, degradează colagenul și fibrele elastice, formând breșe, prin care traversează membrana bazală.

Tumefierea și «lichefierea» endoteliului inițiate de leucocite contribuie și la ieșirea altor celule sanguine, de ex., a eritrocitelor.

Leucocitul ieșit din vas în spațiul interstițial se deplasează activ în centrul focarului sub acțiunea substanțelor chimiochinetice și chimiotactice.

În procesul inflamator se observă o anumită succesivitate în emigrarea leucocitelor: granulocitele – monocitele – limfocitele. Emigrarea leucocitelor reprezintă un proces selectiv, dependentă de natura și concentrația chimioatracanților în focarul inflamator și de gradul de expresie pe membrana leucocitelor a receptorilor pentru chimioatracanții respectivi. Din această cauză compoziția celulară a exsudatului nu este aceeași în toate cazurile, fiind în relație cu factorul patogen și caracterul inflamației. Astfel, în inflamația provocată de coci emigrează preponderent neutrofilele, rezultând formarea puroiului (de ex., în inflamație purulentă provocată de cocci piogeni). Invaziile parazitare se caracterizează prin emigrarea preponderentă a eozinofilelor, care realizează imunitatea nespecifică antiparazitară. În infecțiile cronice provocate de germeni patogeni, care conțin antigene timus dependente și care se pot multiplica în interiorul macrofagilor, emigrează predominant limfocitele și monocitele – efectori ai reacției imune celulare (de ex., în tuberculoză, bruceloză, lepră ș.a.).

Leucocitele emigrate în focarul inflamator efectuează aici protecția nespecifică, fagocitoza, reacții imune specifice.

*Fagocitoza* reprezintă procesul de înglobare și digerare intracelulară a particulelor străine. Ea este efectuată de două clase de leucocite – leucocitele polimorfonucleare (neutrofilele, care fagocitează microorganisme) și eozinofilele, care fagocitează complexii antigen-anticorp), numite de asemenea microfagi și de leucocitele mononucleare (macrofagii), care fagocitează bacterii și protozoare apte să supraviețuiască în macrofagi.

La primul contact cu un microorganism are loc *fagocitoza naturală*, nespecifică prin interacțiunea antigenelor de pe suprafața microorganismului cu receptorii de pe membrana fagocitului, ceea ce și inițiază înglobarea germenului patogen. Paralel cu digerarea intracelulară a antigenelor heterogene are loc declanșarea reacțiilor imune specifice contra agentului infecțios – reacții imune de tip umoral (sinteza de anticorpi specifici) sau de tip celular (sensibilizarea limfocitelor).

La pătrunderea repetată a aceluiași microorganism în macroorganismul, care posedă deja imunitate umorală specifică microorganismul fixează pe membrana sa anticorpii specifici (de ex., IgG), dar concomitent și complementul, care este în același timp activat cu formarea factorului activ  $C_{3b}$ . Acest proces este denumit opsonizare. Complexul format din microorganism + anticorp +  $C_{3b}$  se asociază de receptorii pentru Fc și  $C_{3b}$  al macrofagilor și este fagocitat de aceștia.

Procesul fagocitozei parcurge câteva stadii fiecare cu mecanisme specifice și nespecifice: apropierea, adhezia, înglobarea, digerarea intracelulară și exocitoza (extruzia reziduurilor nedigerate).

Apropierea fagocitului de obiectul fagocitozei se efectuează prin chimiochineza nespecifică și chimiotactismul specific (factorii chimiotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor, complementul activat, histamină, endotoxine). Acțiunea specifică a substanțelor chimiotactice constă în micșorarea tensiunii superficiale a



porțiunii de membrană a fagocitului, orientate spre microorganism (unde concentrația factorilor chimiotactici este mai mare), activarea actinei miozinei din citoplasma fagocitului, ceea ce inițiază deplasarea activă a acestuia.

Adghezia (alipirea) microorganismului de membrana fagocitului se efectuează fie în baza mecanismelor nespecifice (surplusul de ioni pozitivi în focarul inflamator, mărirea hidrofiliei coloizilor tisulari), fie în baza mecanismelor specifice (interacțiunea dintre microorganismul opsonizat de anticorpi specifici și complementul activat cu receptorii respectivi de pe membrana fagocitului).

Adghezia activează membrana fagocitului, iar ulterior și sistemul actin-miozinic, ceea ce induce formarea de pseudopodii; interacțiunea consecutivă a receptorilor de pe membrana fagocitului cu microorganismul conduce la învelirea acestuia cu un fragment de membrană și înglobarea în citoplasma fagocitului, formând fagosomul – corpul fagocitat învelit de un fragment de membrană a fagocitului. În interiorul citoplasmei fagocitului fagosomul se contopește cu granulele intracelulare ale fagocitului, formând o structură nouă – fagolizozomul. În interiorul fagolizozomului germenele patogen este devitalizat și anihilat prin mecanisme oxigendependente ( $O_2^-$ ,  $^1O_2$ ,  $OH^-$ ,  $Cl^-$ ,  $OCl^-$ ) sau oxigenindependente (proteinele cationice, acidoza, lizozimul enzimele proteolitice). În finala acestei etape reziduurile indegradabile ale microorganismului sunt exocitate.

În infecțiile cronice specifice (de ex., tuberculoză) inflamația capătă un caracter imun și este însoțită de proliferarea structurilor mezenchimale cu formarea granulomului, care are o evoluție îndelungată recidivantă. În aceste forme de inflamație în focarul inflamator emigrează și se acumulează macrofagele, care efectuează fagocitoza și limfocitele T. Limfocitele T exercită acțiune dublă. La primul contact exercită acțiune directă citoto-

xică asupra microorganismului (sau asupra macrofagelor, care au înglobat microorganismele) prin intermediul limfotoxinelor și enzimelor lizozomale. La contactul repetat cu același microorganism limfocitele T sensibilizate asigură reacții protective specifice – imunitate celulară. Aceeași compoziție celulară cu predominarea limfocitelor are și exsudatul în inflamația alergică.

În inflamațiile provocate de paraziți de dimensiuni mari, care nu pot fi fagocitați, însă care pot asocia și activa în mod nespecific complementul cu formarea fragmentului activ  $C_{3b}$  (opsonizarea parazitului) emigrează eozinofilele, care au pe membrana lor receptori pentru fragmentul  $C_{3b}$  al complementului și astfel se fixează de suprafața parazitului opsonizat. În consecință eozinofilele distrug parazitul prin intermediul proteinelor cationice, a perforinei – o proteină asemănătoare cu perforina killerilor naturali (NK) și cu fragmentul  $C_9$  al complementului, sau prin mecanisme oxigendependente.

#### 15.4. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator

Etapa a treia a procesului inflamator include proliferarea și restabilirea integrității structurilor inflamate prin regenerare. Proliferarea reprezintă multiplicarea și acumularea în focarul inflamator a celulelor de origine mezenchimală. Proliferarea se efectuează din câteva surse celulare. Una din sursele celulare sunt celulele stem hematopoietice, care emigrează din sânge și care dau naștere la un număr mare de monocite, ce fagocitează nu numai microorganismele, ci și celulele proprii moarte. La celulele provenite din diferențierea și proliferarea celulelor stem se asociază și cele emigrate din patul vascular – monocite, limfocitele T și B, plasmocitele. Concomitent în focarul inflamator proliferază și fibroblaștii locali, celulele cambiale epiteliale. Fibroblaștii în focarul inflamator sintetizează glucozaminoglicanii din componența substanței fundamentale, formează fibrele țesutului

conjunctiv (colagenice și elastice) iar mai apoi se maturizează până la fibrocite – astfel se formează țesutul conjunctiv.

Reglarea proliferării se efectuează de către substanțe specifice numite keiloni (glicoproteide cu M.m. = 40.000, care sunt sintetizate de celulele epiteliale mature). Funcția keilonilor constă în inhibiția mitozei celulare. Funcționarea sistemului reglator cu keiloni se efectuează prin mecanismul de autoreglare cu feedback negativ. În cazul, în care alterația micșorează numărul de celule mature în focarul inflamator (deficitul de structură), se micșorează respectiv și cantitatea de keiloni sintetizați de acestea, ceea ce deblochează mitoză celulară și astfel este inițiată proliferarea inflamatorie. Pe măsură ce în urma mitozei crește numărul de celule, proporțional crește și concentrația keilonilor sintetizați de acestea. La restabilirea populației normale de celule (homeostazia structurală) keilonii inactivează enzimele participante la reduplicația ADN și mitoză se inhibă.

*Regenerarea* este procesul de restabilire a integrității structurilor alterate în focarul inflamator (regenerarea) și se găsește în dependență directă de volumul distrucțiilor și de capacitățile regenerative ale organului inflammat. În funcție de aceste condiții restabilirea poate fi completă sau incompletă.

În organele cu potențial regenerativ mare are loc restabilirea completă a tuturor structurilor alterate ale organului (atât specifice cât și nespecifice) – *regenerarea completă, restituția*.

În organele cu potențial regenerativ redus în combinație cu volumul mare al distrucției este imposibilă restabilirea completă a structurilor alterate cu țesut specific, din care cauză defectul de structură este acoperit cu țesut nespecific conjunctiv. O astfel de regenerare se numește regenerare incompletă, *substituție, sclerozare*.

### 15.5. Interrelațiile dintre reacția inflamatoare și reactivitatea organismului

Deși procesul inflamator este localizat în anumite organe, evoluția și intensitatea lui depinde nu numai de proprietățile factorului patogen, de volumul și caracterul alterației, ci și de *reactivitatea organismului*. Reactivitatea generală a organismului și, indirect, intensitatea procesului inflamator sunt modulate de mai multe sisteme ale organismului, dar în primul rând de sistemul nervos central și de hormonii glandelor endocrine. Influențele asupra procesului inflamator sunt stimulatoare (proinflamatoare) și inhibitoare (antiinflamatoare). Modulatori viguroși ai inflamației, care pot amplifica sau atenua reacția inflamatorie, sunt neurotransmițătorii, hormonii glandelor endocrine, sistemul imun, țesutul conjunctiv, particularitățile metabolismului ș.a. Acești factori determină caracterul cantitativ al inflamației.

Din influențele endocrine vom menționa hormonii tiroidieni și mineralocorticoizii (hormoni proinflamatori), insulina și glucocorticoizii (hormoni antiinflamatori).

Factorii nervoși și endocrini influențează reacțiile procesului inflamator – reacțiile vasculare, exsudația, emigrarea, proliferarea, regenerarea.

Din structurile nervoase cu influență certă asupra procesului inflamator face parte sistemul nervos vegetativ. Astfel, efectele vegetative asupra structurilor tisulare și vasculare se răsfrâng și asupra procesului inflamator (de ex., efectele vasoconstrictoare simpatice atenuază și reacțiile vasculare în focarul inflamator). Efectorii finali ai inflamației, care formează răspunsul organismului, sunt microvasele, leucocitele, structurile mezenchimale, țesuturile specifice susceptibile la acțiunea mediatorilor. Spectrul și intensitatea acestui răspuns va depinde atât de proprietățile mediatorilor inflamației, cât și de reactivitatea de specie și cea individuală (de rasă, sex, vârstă ș.a.).

Influențele endocrine asupra procesului inflamator poartă caracter proinflamator (de ex., mineralocorticoizii) sau antiinflamator (de ex., glucocorticoizii).

Reacția inflamatorie *adecvată* corespunde factorului etiologic atât calitativ, cât și cantitativ. Astfel, intensitatea reacției inflamatoare corespunde forței cauzei provocatoare și volumului leziunilor produse de acesta. Totodată ea este funcție a reactivității de specie și individuale, a particularităților morfofiziologice ale organului, în care se dezvoltă inflamația.

Reacția inflamatoare adecvată posedă un caracter protectiv optim, care de rând cu alterația inevitabilă, conține și reacții fiziologice, menite să elimine din organism factorul patogen, să restabilească integritatea structurilor lezate și homeostazia funcțională dereglată. Pe parcursul evoluției au supraviețuit organismele capabile să răspundă la agresiune printr-o reacție inflamatorie adecvată factorului patogen, suficientă pentru anihilarea acestuia și restabilirea homeostaziei. O atare reacție inflamatorie, care corespunde factorului patogen calitativ și cantitativ, se numește *inflamație normoergică*; cu anumite particularități individuale neesențiale (de vârstă, sex, ereditate, constituție ș.a.) ea este caracteristică pentru majoritatea reprezentanților speciei biologice.

Reacția inflamatorie *neadecvată* factorului etiologic se manifestă cantitativ fie prin insuficiența (sau absența) reacțiilor inflamatorii la acțiunea factorilor nocivi, fie prin caracterul lor excesiv, care depășește forța excitantului și volumul leziunilor.

Reacția inflamatorie inferioară intensității acțiunii agresive a factorului patogen și a volumului distrucțiilor se numește *hipoergică*. Ea decurge lent, îndelungat, deseori trece în formă cronică, cu predominarea alterației, cu tendință spre generalizare (diseminare, septicemie), este insuficientă pentru a confrunța agresiunea și pentru a restabili homeostazia structurală.

Reacția inflamatorie exagerat de intensivă (exacerbată) se numește *reacție hiperergică*. Ea se întâlnește în hipersensibilitate (alergie) și se evidențiază prin caracterul excesiv de intens al tuturor reacțiilor inflamatorii (alterație, reacții vasculare, exudație), care depășesc măsura rezonabilă de protecție și sunt ele singure cauză a alterației secundare masive, ceea ce are consecințe nefaste, uneori fatale, pentru organism.

Sarcina medicinei practice vis-a-vis de procesul inflamator neadecvat este ajustarea acestuia până la forma adecvată (normoergică) prin stimularea procesului inflamator în caz de hipergie și atenuarea acestuia în caz de hiperergie. În aceste scopuri au fost elaborate remedii atât proinflamatoare, cât și antiinflamatoare apte de a modula în mod artificial reacția inflamatoare, de a o ajusta la caracterul și volumul leziunilor și de a-i conferi un caracter adecvat. Aceste remedii sunt atât naturale, cât și de sinteză.

Din antiinflamatoare fac parte: antiienzimele (antitripsina ș.a.), antimediatorii (colinoblocatorii, antihistaminicele, antiserotoninicele), vasoconstrictorii, stabilizatorii mastocitelor (cromoglicat), imunosupresivele, glucocorticoizii, antiinflamatoarele nesteroidice inhibitori ai ciclooxigenazei (aspirina), blocatorii receptorilor leucotrienelor (zafirlucastul) ș.a. Pentru corecția patogenică a inflamației este utilizat efectul mediatorilor inflamatori intrinseci. Astfel aspirina și antiinflamatoarele nesteroidice inhibă calea ciclooxigenazică și sinteza prostaglandinelor și în așa mod atenuază procesele inflamatorii, calmează durerea, micșorează temperatura corpului crescută în febră, inhibă agregarea plachetelor, împiedică formarea  $TxA_2$ . Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor se explică prin inhibiția fosfolipazei  $A_2$  și încetinirea sintezei globale de eucosanoide. Astfel, deja peste 4 ore după aplicarea experimentală a agentului flogogen (caragenina) în exsudatele inflamatorii au fost decelate  $PGE_2$ ,  $PGF_1$ ,

PGF<sub>2</sub>-alfa. De menționat că remediile antiinflamatoare irită mucoasa gastrică, chiar cu efect ulcerogen. Aceasta se explică prin faptul că în organism există două enzime, care participă la sinteza prostaglandinelor – prostaglandinsintaza-1, care sintetizează prostaglandine ce protejează mucoasa gastrică de acțiunea agresivă a acidului clorhidric și prostaglandinsintaza-2, care sintetizează prostaglandine cu efecte flogogen, pirogen și algic. Aspirina de rând cu inhibiția sintezei prostaglandinelor proinflamatoare inhibă și sinteza prostaglandinelor cu efect protectiv.

Acțiune proinflamatoare posedă stimularea cu antigeni specifici, imunostimulatoarele, pirogenele (provoacă ridicarea temperaturii corpului – febra artificială).

#### 15.6. Modificările generale din organism în inflamație

Ca și orice proces patologic, inflamația îmbină modificări locale și generale. Se poate stipula, că inflamația este un proces patologic predominant local asociat de modificări generale. Modificările generale în organism în cazul inflamației apar prin mecanismele tipice de generalizare: neuro-reflex, limfo- și hematogen, prin continuitate și prin pierderea funcției organului inflammat.

Complexul de reacții generale declanșate de procesul inflamator întrunește *reacția fazei acute*. De rând cu aceasta procesul inflamator provoacă modificări în sistemul imun, declanșând reacții imune de tip umoral și celular, hipersensibilitate de tip imediat sau întârziat, procese autoimune.

Durerea, care acompaniază permanent inflamația, provoacă stres psiho-emoțional cu întreg spectrul de reacții neuro-vegetative, endocrine, metabolice.

Microorganismele și produsele activității vitale a acestora, substanțele din componența microorganismelor (pirogenele primare exogene), produsele alterației celulare (pirogenele primare endogene) provoacă *febra*.