**Inflamația**

**Inflamația** - reprezintă un proces patologic tipic, un răspuns la leziunile celulare de etiologie diferită, orientat spre diminuarea activității și eliminarea factorilor patogeni din organism, delimitarea leziunilor, lichidarea structurilor lezate și înlocuirea lor cu structuri viabile.

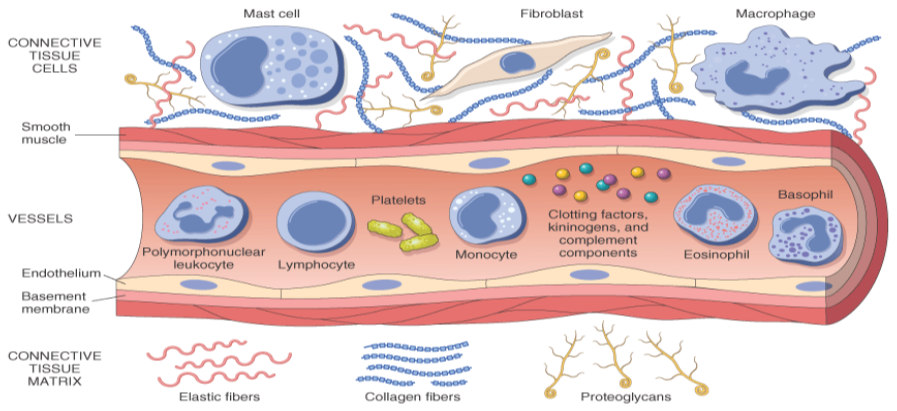
**Caracteristicile biologice generale** ale inflamației au câteva particularități esențiale:

1) *Inflamația este un proces patologic* - cuprinde fenomene de ambele feluri - leziuni și reacții fiziologice ale organismului (protectoare, compensatorii, reparatorii);Acesta este în mod fundamental un răspuns protector, menit să scape organismul atât de cauza inițială a leziunilor celulare (de exemplu, microbi, toxine), cât și de consecințele acestor leziuni (de exemplu, celule și țesuturi necrotice). Fără inflamație, infecțiile ar rămâne necontrolate, rănile nu s-ar vindeca niciodată, iar țesuturile lezate ar putea rămâne răni purulente permanente. În practica medicală, importanța inflamației constă în faptul că aceasta poate fi uneori declanșată necorespunzător sau slab controlată, fiind astfel cauza leziunilor tisulare în multe afecțiuni. Răspunsul inflamator este strâns împletit cu procesul de reparare. În același timp în care inflamația distruge, diluează și blochează agentul nociv, aceasta pune în mișcare o serie de evenimente care încearcă să vindece țesutul afectat. Repararea începe în timpul inflamației, dar ajunge la final de obicei după ce influența nocivă a fost neutralizată. În procesul de reparare, țesutul lezat este înlocuit prin regenerarea celulelor parenchimatoase native, prin umplerea defectului cu țesut fibros (cicatrizare) sau, cel mai frecvent, printr-o combinație a acestor două procese.

2) *Inflamația este un proces patologic tipic* - în esență, principalele mecanisme patogenetice și manifestările inflamației nu depind de cauza care a provocat-o, de specia animală și de organul afectat;

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

4) *Inflamația reprezintă un complex de reacții vasculo-tissulare și se poate dezvolta numai la nivelul țesuturilor și organelor .*Inflamația este o reacție complexă în țesuturi care constă în principal în reacții ale vaselor de sânge și ale leucocitelor. Principalii apărători ai organismului împotriva invadatorilor străini sunt proteinele plasmatice și leucocitele circulante (globule albe), precum și fagocitele tisulare care sunt derivate din celulele circulante. Prezența proteinelor și a leucocitelor în sânge le conferă acestora capacitatea de a se deplasa în orice loc în care ar putea fi necesare. Deoarece invadatorii precum microbii și celulele necrotice sunt de obicei prezenți în țesuturi, în afara circulației, rezultă că celulele și proteinele circulante trebuie să fie recrutate rapid către aceste locuri extravasculare. Răspunsul inflamator coordonează reacțiile vaselor, ale leucocitelor și ale proteinelor plasmatice pentru a atinge acest obiectiv. Reacțiile vasculare și celulare ale inflamației sunt declanșate de factori solubili produși de diferite celule sau derivați din proteinele plasmatice și sunt generați sau activați ca răspuns la stimulul inflamator. Microbii, celulele necrotice (indiferent de cauza morții celulare) și chiar hipoxia pot declanșa elaborarea de mediatori inflamatori și, astfel, pot provoca inflamația. Acești mediatori inițiază și amplifică răspunsul inflamator și îi determină modelul, severitatea și manifestările clinice și patologice.



**Fig. 1. Componentele răspunsurilor inflamatorii acute și cronice: celule și proteine circulante, celule ale vaselor de sânge și celule și proteine ale matricei extracelulare. (**de la Carol Mattson Porth**.** Pathophysiology)

Inflamația, ca proces patologic tipic, este o manifestare naturală pentru toate speciile animale (de la organismele metazoice până la maimuță și om) și pentru toate organele corpului uman. Definiția clinică a procesului inflamator la nivelul diferitelor organe este formată din rădăcinile latine sau grecești ale denumirii organelor, la care se adaugă sufixul *-it* sau *-itis* (ex: inflamația mucoasei stomacului se numește gastrită, a pielii - dermatită, a limbii - glosită). Inflamația reprezintă un proces patologic elaborat în timpul filogenezei, înregistrat în memoria genetică a speciilor sau indivizilor sub forma unui complex de procese stereotipe, declanșate de substanțe biologice active, generate ca urmare a leziunilor celulare. Toate aceste fenomene preexistă în organism sub forma unor programe latente, care sunt activate de procese patologice celulare (leziuni celulare, distrofie celulară, necroză) provocate de mai mulți factori nocivi și urmate de o avalanșă de reacții consecutive, care, în ansamblu, reprezintă inflamația. Astfel, inflamația reprezintă un proces stereotip, care se dezvoltă conform legilor sale intrinseci, fixate în codul genetic al celulelor, diferențiate doar în detaliu în funcție de factorul etiologic, specia biologică și organul afectat.

*Inflamația poate fi acută sau cronică*, în funcție de natura stimulului și de eficiența reacției inițiale în eliminarea stimulului sau a țesuturilor afectate. *Inflamația acută* debutează rapid (de obicei în câteva minute) și este de scurtă durată, durând ore sau câteva zile; principalele sale caracteristici sunt exudarea de lichid și proteine plasmatice (edem) și emigrarea leucocitelor, predominant neutrofile (numite și leucocite polimorfonucleare). Atunci când inflamația acută reușește să elimine agresorii, reacția se calmează, dar dacă răspunsul nu reușește să elimine invadatorii, aceasta poate trece la o fază cronică. *Inflamația cronică* poate urma inflamației acute sau poate debuta insidios. Aceasta durează mai mult și este asociată cu prezența limfocitelor și a macrofagelor, proliferarea vaselor de sânge, fibroza și distrugerea țesuturilor.

Inflamația se termină atunci când agentul ofensator este eliminat. Reacția se rezolvă rapid, deoarece mediatorii sunt descompuse și disipate, iar leucocitele au o durată de viață scurtă în țesuturi. În plus, sunt activate mecanisme antiinflamatorii care au rolul de a controla răspunsul și de a-l împiedica să provoace daune excesive gazdei.

*Inflamația poate fi dăunătoare în anumite situații*. Mecanismele concepute pentru a distruge invadatorii străini și țesuturile necrotice au o capacitate intrinsecă de a leza țesuturile normale. Atunci când inflamația este direcționată în mod necorespunzător împotriva țesuturilor proprii sau nu este controlată în mod adecvat, aceasta devine cauza leziunilor și a bolilor. De fapt, în medicina clinică, se acordă o mare atenție consecințelor dăunătoare ale inflamației. Reacțiile inflamatorii stau la baza bolilor cronice comune, cum ar fi artrita reumatoidă, ateroscleroza și fibroza pulmonară, precum și a reacțiilor de hipersensibilitate care pun în pericol viața la mușcăturile de insecte, medicamente și toxine. Din acest motiv, farmaciile noastre abundă de medicamente antiinflamatoare, care, în mod ideal, ar trebui să controleze sechelele nocive ale inflamației, fără a interfera însă cu efectele sale benefice.

Inflamația poate contribui la o varietate de boli despre care nu se crede că se datorează în primul rând răspunsurilor anormale ale gazdei. De exemplu, inflamația cronică poate juca un rol în ateroscleroză, diabet de tip 2, tulburări degenerative precum boala Alzheimer și cancer. Recunoscând consecințele nocive pe scară largă ale inflamației, presa profană a denumit-o în mod melodramatic "ucigașul tăcut".

**Etiologia inflamației**

Inflamația poate fi cauzată de numeroși factori, a căror caracteristică generală este capacitatea de a deteriora structurile organismului (celule, substanțe celulare) și de a modifica homeostazia antigenică a organismului.

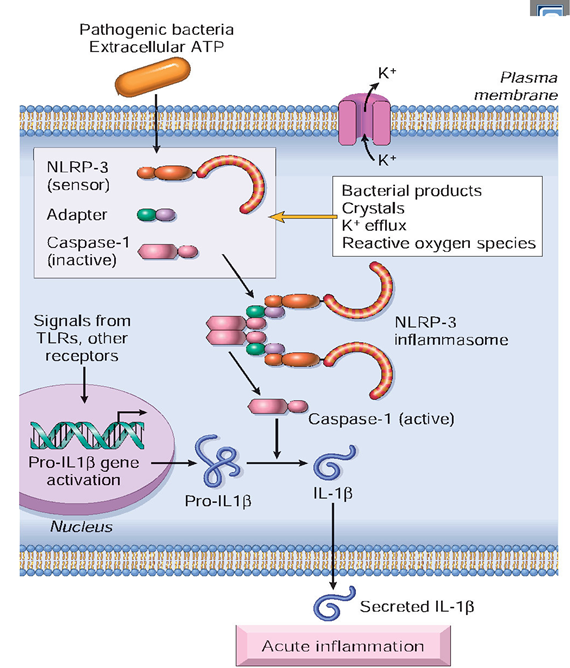
Factorii etiologici, care provoacă inflamația, se numesc *factori flogogeni*. Factorii flogogeni pot fi atât exogeni, cât și endogeni.

Reacțiile inflamatorii acute pot fi declanșate de o varietate de stimuli:

**- Infecțiile** (bacteriene, virale, fungice, parazitare) și toxinele microbiene sunt printre cele mai frecvente și importante cauze medicale ale inflamației. Mamiferele posedă numeroase mecanisme de detectare a prezenței microbilor. Celulele care participă la imunitatea înnăscută (macrofage, celule dendritice etc.) sunt capabile să recunoască anumite componente microbiene care sunt comune microbilor înrudiți și sunt adesea esențiale pentru infectivitate (și, prin urmare, nu pot suferi mutații care să permită microbilor să eludeze mecanismele de apărare). Aceste structuri microbiene sunt denumite *modele moleculare asociate agenților patogeni*. Leucocitele recunosc, de asemenea, moleculele eliberate de celulele lezate și necrotice, care se numesc *modele moleculare asociate leziunilor*. Colectiv, receptorii celulari care recunosc aceste molecule sunt denumiți adesea *receptori de recunoaștere a tiparelor*. Receptorii de recunoaștere a tiparelor sunt localizați în toate compartimentele celulare în care pot fi prezenți microbi: receptorii membranei plasmatice detectează microbii extracelulari, receptorii endosomali detectează microbii ingerați, iar receptorii citosolici detectează microbii din citoplasmă. Au fost identificate mai multe clase ale acestor receptori.

***Receptorii Toll-Like***. Cei mai cunoscuți receptori de recunoaștere a tiparelor sunt *receptorii Toll-like* (TLR), al căror membru fondator, Toll, a fost descoperit la Drosophila. Ulterior, s-a demonstrat că o familie de proteine înrudite este esențială pentru apărarea gazdei împotriva microbilor. Există 10 TLR la mamifere, fiecare recunoscând un set diferit de molecule microbiene. TLR-urile sunt prezente în membrana plasmatică și în veziculele endosomale. Toți acești receptori semnalizează printr-o cale comună care culminează cu activarea a două seturi de factori de transcripție: (1) NF-κB (*factorul nuclear κB*), care stimulează sinteza și secreția citokinelor și expresia moleculelor de adeziune, ambele fiind esențiale pentru recrutarea și activarea leucocitelor, și (2*) factorii de reglare a interferonilor (IRF*), care stimulează producerea citokinelor antivirale, interferonii de tip I. TLR-urile sunt exprimate pe multe tipuri diferite de celule care participă la imunitatea înnăscută, inclusiv celule endoteliale, neutrofile, macrofage, celule dendritice și celule NK. TLR umani sunt implicați în răspunsurile la tipuri foarte divergente de molecule care sunt exprimate în mod obișnuit de tipurile de celule microbiene, dar nu și de mamifere. De exemplu, TLR4 este esențial pentru recunoașterea fagocitară și răspunsul la lipopolizaharide (LPS sau endotoxină) prezente în bacteriile gram-negative; TLR2 se leagă de peptidoglican, o componentă esențială a peretelui celular al bacteriilor gram-pozitive; și TLR5 care recunoaște proteina *flagelină* găsită în bacteriile flagelate. Deși majoritatea TLR care recunosc liganzii extracelulari ai microbilor se găsesc pe suprafața leucocitelor, câteva sunt localizate pe membranele compartimentelor intracelulare ale leucocitelor, unde recunosc virușii și agenții patogeni intracelulari precum Mycobacterium. Acidul ribonucleic (ARN) monocatenar, exprimat în timpul infecțiilor virale intracelulare, este recunoscut de TLR7 și TLR8 . S-a sugerat că modificări ale structurii TLR sau mutații ale sistemului de semnalizare asociat cu TLR joacă un rol patologic în tulburări precum ateroscleroza, alergiile și anumite boli autoimune.

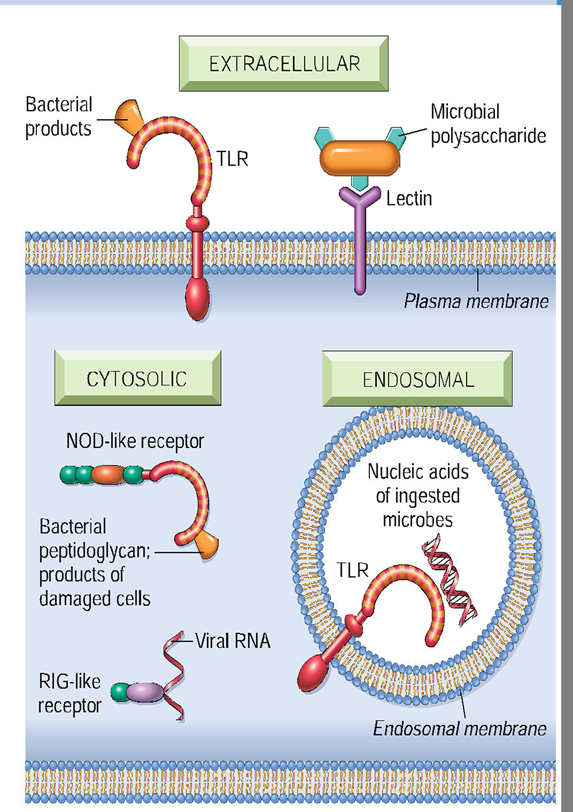
***Receptorii NOD-Like și inflammasomul*.** Receptorii NOD-like (NLR) sunt receptori citosolici numiți după membrul fondator NOD-2. Aceștia recunosc o mare varietate de substanțe, inclusiv produse ale celulelor necrotice (de exemplu, acid uric și ATP eliberat), perturbări ionice (de exemplu, pierderea de K+) și unele produse microbiene. Nu se cunoaște modul în care această familie de senzori este capabilă să detecteze atât de multe semne, destul de diverse, de pericol sau de deteriorare. Mai multe NLR semnalează prin intermediul unui complex citosolic multiproteic numit inflammasom, care activează o enzimă (caspaza-1) care scindează o formă precursoare a citokinei interleukina-1 (IL-1) pentru a genera forma biologic activă. După cum se va discuta mai târziu, IL-1 este un mediator al inflamației care recrutează leucocite și induce febră. Calea NLR-inflammasom poate juca, de asemenea, un rol în multe afecțiuni comune. De exemplu, recunoașterea cristalelor de urat, de către o clasă de NLR, se află la baza inflamației asociate cu guta. Acești receptori pot fi, de asemenea, capabili să detecteze lipidele și cristalele de colesterol care sunt depuse în cantități anormal de mari în țesuturi, iar inflamația rezultată poate contribui la diabetul de tip 2 asociat obezității și, respectiv, la ateroscleroză.



**Fig. 2 Inflammasomul.** Inflammasomul este un complex proteic care recunoaște produsele celulelor moarte și ale unor microbi și induce secreția de interleukină 1 biologic activă. Inflammasomul constă dintr-o proteină senzor (o proteină bogată în leucină numită NLRP3), un adaptor și enzima caspază-1, care este transformată dintr-o formă inactivă într-o formă activă. (de la Robbins și Cotran; Bazele patologice ale bolilor)

***Alți receptori pentru produsele microbiene*.** *Receptorii lectinei de tip C* (CLR) exprimați pe membrana plasmatică a macrofagelor și a celulelor dendritice detectează glicanii fungici și declanșează reacții inflamatorii la ciuperci. *Receptorii de tip RIG* (RLR), numiți după membrul fondator RIG-I, sunt localizați în citosolul majorității tipurilor de celule și detectează acizii nucleici ai virușilor care se replică în citoplasma celulelor infectate. Acești receptori stimulează producția de citokine antivirale. *Receptorii cuplați la proteina G de* pe neutrofile, macrofage și majoritatea celorlalte tipuri de leucocite recunosc peptidele bacteriene scurte care conțin *reziduuri N-formilmetionil*. Deoarece toate proteinele bacteriene și puține proteine de mamifere (numai cele sintetizate în mitocondrii) sunt reinitializate de N-formilmetionină, acest receptor permite neutrofilelor să detecteze proteinele bacteriene și să stimuleze răspunsurile chemotactice ale celulelor.

*Receptorii de mannoză* recunosc zaharurile microbiene (care adesea conțin reziduuri terminale de mannoză, spre deosebire de glicoproteinele mamiferelor) și induc fagocitoza microbilor.



**Fig. 3. Receptori celulari pentru microbi și produse ale leziunilor celulare**. Fagocitele, celulele dendritice și multe tipuri de celule epiteliale exprimă diferite clase de receptori care detectează prezența microbilor și a celulelor moarte. Receptorii Toll-like (TLR) localizați în diferite compartimente celulare, precum și alți receptori citoplasmatici și ai membranei plasmatice, recunosc produsele diferitelor clase de microbi. Cele patru clase majore de receptori imuni înnăscuți sunt TLR, receptorii de tip NOD din citosol (NLR), receptorii lectinei de tip C (CLR) și receptorii de tip RIG pentru acizii nucleici virali (RLR). (de la Robbins-Cotran; Pathologic basis of disease).

**- Necroza țesuturilor** din orice cauză, inclusiv ischemia (ca în cazul infarctului miocardic), traumatismele și leziunile fizice și chimice (de exemplu, leziunile termice, ca în cazul arsurilor sau al degerăturilor; iradierea; expunerea la anumite substanțe chimice din mediu). Se știe că mai multe molecule eliberate din celulele necrotice declanșează inflamația; printre acestea se numără acidul uric, un metabolit al purinei; adenozin trifosfat, depozitul normal de energie; o proteină de legare a ADN-ului cu funcție necunoscută numită HMGB-1; și chiar ADN-ul atunci când este eliberat în citoplasmă și nu sechestrat în nuclee, așa cum ar trebui să fie în mod normal. Hipoxia, care stă adesea la baza leziunilor celulare, este și ea un inductor al răspunsului inflamator. Acest răspuns este mediat în mare parte de o proteină numită *HIF-1α* (*hypoxia-induced factor-1α*), care este produsă de celulele private de oxigen și activează transcrierea multor gene implicate în inflamație, inclusiv a factorului de creștere endotelială vasculară (*VEGF*), care crește permeabilitatea vasculară.

**- Corpurile străine** (așchii, murdărie, suturi) provoacă de obicei inflamație deoarece provoacă leziuni traumatice ale țesutului sau transportă microbi.

**- Reacțiile imune** (denumite și reacții de hipersensibilitate) sunt reacții în care sistemul imunitar, în mod normal protector, dăunează țesuturilor proprii ale individului. Reacțiile imunitare lezionale pot fi îndreptate împotriva antigenilor proprii, provocând boli autoimune, sau pot fi reacții excesive împotriva substanțelor sau microbilor din mediu. Inflamația este o cauză majoră a leziunilor tisulare în aceste boli. Deoarece stimulii răspunsurilor inflamatorii (adică țesuturile proprii) nu pot fi eliminați, reacțiile autoimune tind să fie persistente și dificil de vindecat, sunt asociate cu inflamația cronică și sunt cauze importante de morbiditate și mortalitate. Inflamația este indusă de citokinele produse de limfocitele T și de alte celule ale sistemului imunitar. Termenul de *boală inflamatorie mediată imun* este adesea utilizat pentru a se referi la acest grup de afecțiuni.

Toate reacțiile inflamatorii prezintă aceleași caracteristici de bază, deși stimuli diferiți pot induce reacții cu anumite caracteristici distinctive.

**Patogenia inflamației**

Mecanismele generale ale reacției inflamatorii sunt în principal determinate genetic, fenomen care explică evoluția stereotipă a procesului inflamator cu unele modulații determinate de specificitatea factorilor etiologici, a speciilor biologice, a particularităților individuale ale organismului și ale organului în care se dezvoltă inflamația.

Inflamația reprezintă un proces patologic tipic, cu reacții inițiate și întreținute de substanțe biologice active, care sunt eliberate, sintetizate sau activate în momentul acțiunii nocive a factorului patogen. Acestea, reprezintă așa-numitele *sisteme flogistice* - sisteme morfo-funcționale responsabile de dezvoltarea reacției inflamatorii ca răspuns la leziunile structurale cauzate de factorii patogeni (flogogeni). Așadar, factorul etiologic vătămător provoacă doar leziuni la nivel celular și prin aceasta declanșează inflamația, care ulterior se evaluează ca un proces stereotip.

Principalele procese patogene ale inflamației sunt (etape ale inflamației):

1. Alterare - leziune tisulară;
2. Eliberarea, activarea sau sinteza substanțelor biologice active care mențin inflamația (mediatori ai inflamației);
3. Reacții vasculare - ischemie, hiperemie arterială, hiperemie venoasă, stază, hiperpermeabilitate vasculară;
4. Exudare - extravazarea lichidului, edem inflamator;
5. Emigrarea celulelor sanguine și infiltrarea organului afectat cu neutrofile, eozinofile, limfocite, monocite;
6. Fagocitoza în focarul inflamator;
7. Proliferarea celulelor de origine mezenchimală;
8. Regenerare.

Consecvența stabilă a evoluției acestor procese, predominația unuia dintre acestea în diferite perioade ale inflamației, a permis împărțirea procesului inflamator în mai multe faze:

1. Stadiul alterativ - predomină alterarea - leziuni celulare, distrofie, necroză;
2. Stadiul reacției vasculare - caracterizat prin tulburări reologice, hiperpermeabilitatea vaselor, exudare, migrația leucocitelor;
3. Stadiul proliferativ și regenerativ.

Inflamația acută are trei componente majore: (1) modificări ale calibrului vascular care conduc la o creștere a fluxului sanguin, (2) modificări structurale ale microvasculaturii care permit proteinelor plasmatice și leucocitelor să părăsească circulația și (3) emigrarea leucocitelor din microcirculație, acumularea lor în focarul de leziune și activarea lor pentru a elimina agentul ofensator

**ALTERAREA FOCARULUI INFLAMATOR**

**Alterarea** (leziunea, distrugerea) este orice modificare persistentă a celulelor și a structurilor elementelor celulare la nivelul țesuturilor și organelor, însoțită de tulburări funcționale.

În procesul inflamator, alterarea inițială este cauzată de factorul nociv inițial și este denumită *alterare primară*. Ulterior, pe parcursul evoluției procesului inflamator, alterarea poate fi o consecință a acțiunii factorilor patogeni *- alterare secundară*. Suma acestor două procese de alterare formează *alterarea totală*.

**Alterarea primară** reprezintă tulburări structurale și funcționale provocate de factorul nociv (factor flogogen) direct în locul în care acționează. Alterarea primară reprezintă mecanismul declanșator și inițiază declanșarea inflamației. Cel mai frecvent, alterarea primară are caracter local, dar în cazul invaziei masive a factorului nociv, poate dezvolta leziuni generalizate (ex: circulația tripsinei și a lipazei pancreatice în caz de pancreatită, afectează întregul pat vascular și mai multe organe). Alterarea poate fi localizată la nivel molecular, subcelular, celular și poate implica atât, parenchimul organului (celule specifice) cât și stroma - vase sanguine și limfatice, structuri nervoase, structuri celulare (substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, fibre elastice, fibre de colagen).

Manifestările alterării primare pot fi: leziuni celulare, distrofie, necrobioză, necroză, dezintegrarea structurilor intercelulare, dezintegrarea structurilor nervoase, a vaselor sanguine și limfatice. Evoluția procesului inflamator în faza inițială, faza de declanșare, depinde de cantitatea și caracterul alterării primare, produse de factorul etiologic. Alterarea are diferite forme morfopatologice. Astfel, *alterarea celulară* se manifestă prin diferite procese patologice celulare tipice: leziuni celulare, diverse forme de distrofie celulară (proteinică, lipidică, hidrică), necrobioză (proces reversibil de moarte celulară), necroză (moarte celulară). *Alterarea structurală acelulară* se manifestă prin depolimerizarea acidului hialuronic din țesutul conjunctiv, intumescență fibrinoidă și mucoidă, dezorganizarea fibrelor elastice și de colagen. *Alterarea microvasculară* se exprimă prin tulburări ale integrității peretelui vascular, extravazarea lichidului intravascular, diapedeza eritrocitelor, hemoragii, tulburări metabolice trans-capilare, tulburări microcirculatorii (stază capilară, tromboză, nămol, limfostază și coagulare intravasculară a limfei) și tulburări reologice. *Alterările structurilor nervoase* (receptori, terminații nervoase aferente, fibre nervoase, neuroni intramurali) implică tulburări ale integrității nervoase a organismului (paralizia musculaturii netede a organelor și a celei a vaselor de sânge, tulburări trofice, eliberarea locală de mediatori cu efectele respective).

Modificările structurale din organism conduc la tulburări funcționale***.*** Astfel, denaturarea moleculelor complexe este asociată cu pierderea funcțiilor specifice sau, dimpotrivă, duce la activarea nespecifică (ex: activarea factorului Hageman); dezintegrarea organitelor celulare perturbă funcțiile specifice ale acestora (replicarea ADN în nucleu, sinteza proteinelor în ribozomi, fosforilarea oxidativă în mitocondrii și transportul selectiv trans-membranar și homeostazia intracelulară). În sfârșit, există tulburări metabolice - procesele catabolice le depășesc pe cele anabolice, acumularea de produse metabolice intermediare (acid lactic, corpuri cetonice, peptide, aminoacizi, amine biogene, cetoacizi, amoniac acid arahidonic și prostaglandine, acizi grași, produse finale ale peroxidării lipidelor). Procesele catabolice sunt intensificate datorită eliberării de către celulele lezate a enzimelor hidrolitice (proteolitice, glicolitice, lipolitice), care descompun propriile proteine, carbohidrați, lipide. Un rol major îl are hialuronidaza, care depolimerizează glicosoaminoglicanii din substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, contribuind astfel la extinderea factorului patogen, la mărirea alterării și a focarului inflamator. Tulburările metabolice care se dezvoltă în inflamație conduc la modificări fizice și chimice ale microecologiei țesutului, care se manifestă prin creșterea concentrației de ioni H+ (acidoză metabolică), hiperosmie și creșterea presiunii oncotice, hiperhidratare tisulară, acumulare de ioni de potasiu.

Astfel, alterarea primară cuprinde modificări biochimice, fizico-chimice, structurale însoțite de tulburări funcționale care se dezvoltă ca urmare a acțiunii factorului etiologic, care inițiază inflamația.

**Modificare secundară**

Alterarea primară, fiind primul efect al factorului etiologic, este și primul factor patogenetic; acesta, în conformitate cu legea relației cauză-efect, devine cauza următoarelor efecte. În acest fel, efectele alterării primare se transformă ulterior în cauze de ordinul al doilea, care conduc la efecte de ordinul al doilea; ultimele devin cauze de ordinul al treilea care conduc la efecte de ordinul al treilea etc.; realizându-se astfel un lanț patogenic lung și ramificat, care întreține evoluția inflamației.

Printre efectele succesive declanșate de alterarea primară se numără atât fenomene fiziologice (protectoare, compensatorii, reparatorii), cât și patologice. Totalitatea fenomenelor distructive patologice declanșate de alterarea primară se numește *alterare secundară*.

Cauzele și patogeneza alterării secundare sunt următoarele:

1) *Modificarea fizico-chimică a microecologiei în focarul inflamator* - acidoză intercelulară, creșterea concentrației de ioni K+, hiperosmie și creșterea presiunii oncotice, hiperhidratare interstițială - conduce la modificări structurale și funcționale, tulburări metabolice la nivelul celulelor din zona afectată (intumescență celulară, distrofie, necrobioză, necroză).

2) *Neuro-transmițătorii eliberați din structurile nervoase lezate* (acetilcolină, noradrenalină) conduc la efecte vasculo-tissulare specifice - spasm vascular, dilatare paralitică a vaselor cu modificări hemodinamice, limfodinamice, histotrofice.

3) *Acumularea produselor metabolismului alterat și a substanțelor cu activitate biologică* - polipeptide formate în urma activării enzimelor proteolitice, amine biogene (histamină, serotonină, tiramină), formate prin decarboxilarea aminoacizilor, peroxizi lipidici, acid lactic care mediază efecte vasculare specifice.

4) *Acumularea de produse ale dezintegrării celulare* - enzime proteolitice, lipolitice, glicolitice, enzime ale ciclului acizilor tricarbonici - duce la descompunerea substanțelor respective.

5) *Tulburările circulației sanguine* în focarul inflamator (hiperemie arterială și venoasă, stază, tromboză) cu consecințele fiziopatologice respective - duc la tulburări microcirculatorii, tulburări reologice, hiperpermeabilitate vasculară, tulburări metabolice, precum și tulburări trofice și funcționale.

Efectele alterării secundare în asociere cu efectele alterării primare formează *alterarea sumară*. Trebuie menționat că, de cele mai multe ori, alterarea secundară depășește volumul leziunilor din alterarea primară, cauzată de acțiunea directă a factorului inflamator patogen.

**MEDIATORI INFLAMATORI**

`Deși diferită la debut, reacția inflamatorie declanșată de factori etiologici diferiți, se dezvoltă ulterior pe o cale patogenetică comună, caracteristică tuturor cauzelor. Acest lucru se explică prin faptul că inflamația se dezvoltă după un scenariu genetic, caracteristic pentru o specie și o persoană concrete. De aceea, după declanșarea procesului inflamator, rolul factorului flogogen este limitat, iar rolul principal îl joacă procesele sau reacțiile autocatalitice care conduc la eliberarea mediatorilor inflamatori - principalii factori patogenetici.

Astfel, mediatorii inflamatori reprezintă un numitor biochimic comun dezvoltat ca rezultat al acțiunii diferiților factori etiologici, intermediari între cauza inflamației și patogenia acesteia. Mediatorii inflamatori reduc, în principal, specificul etiologic al inflamației.

Mediatorii inflamatori sunt foarte numeroși și au acțiuni multiple, dar efectele finale au următoarele obiective biologice:

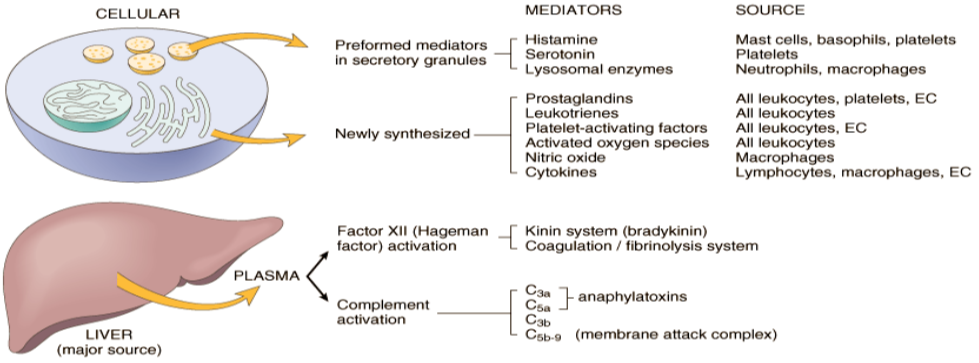
- Protecția organismului împotriva acțiunii nocive a factorilor patogeni, prin diminuarea activității patogene a acestora și eliminarea lor din organism;

- Delimitarea și izolarea focarului de alterare, împiedicând extinderea și generalizarea procesului;

- Restaurarea structurilor lezate.

Au fost identificați mulți mediatori, iar modul în care aceștia funcționează în mod coordonat nu este încă pe deplin înțeles. Începem discuția noastră despre mediatorii inflamației prin trecerea în revistă a unora dintre proprietățile lor comune și a principiilor generale ale producerii și acțiunilor lor.

- Mediatorii sunt generați fie din celule, fie din proteine plasmatice. *Mediatorii derivați din celule* sunt în mod normal sechestrați în granule intracelulare și pot fi secretați rapid prin exocitoza granulelor (*mediatori pre-sintetizați*: de exemplu, histamina în granulele mastocitelor) sau sunt *sintetizați de novo* (de exemplu, prostaglandine, citokine) ca răspuns la un stimul. Principalele tipuri de celule care produc mediatori ai inflamației acute sunt trombocitele, neutrofilele, monocitele/macrofagele și mastocitele, dar celulele mezenchimale (endoteliu, mușchi neted, fibroblaste) și majoritatea epiteliilor pot fi, de asemenea, induse să elaboreze unii dintre mediatori. *Mediatorii derivați din plasmă* (de exemplu, proteinele complementului, kininele) sunt produși în principal în ficat și sunt prezenți în circulație sub formă de precursori inactivi care trebuie activați, de obicei printr-o serie de scindări proteolitice, pentru a dobândi proprietățile lor biologice.



**Fig. 4. Clasificarea mediatorilor inflamatori.** (de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii)

**Caracteristici biologice generale ale mediatorilor inflamatori**

- Mediatorii activi sunt produși ca răspuns la diverși stimuli. Acești stimuli includ produse microbiene, substanțe eliberate de celulele necrotice și proteinele din sistemele de completare, kinină și coagulare, care sunt la rândul lor activate de microbi și țesuturi deteriorate. Această cerință ca microbii sau țesuturile moarte să fie stimulii inițiatori asigură faptul că inflamația este declanșată în mod normal numai atunci când și unde este necesar.

- Un mediator poate stimula eliberarea altor mediatori. De exemplu, citokina TNF acționează asupra celulelor endoteliale pentru a stimula producerea unei alte citokine, IL-1, și a multor chemokine. Mediatorii secundari pot avea aceleași acțiuni ca mediatorii inițiali, dar pot avea și activități diferite și chiar opuse. Astfel de cascade oferă mecanisme de amplificare sau, în anumite cazuri, de contracarare a acțiunii inițiale a unui mediator.

- Mediatorii variază în ceea ce privește gama lor de ținte celulare. Aceștia pot acționa asupra unuia sau a câtorva tipuri de celule țintă, pot avea diverse ținte sau chiar pot avea efecte diferite asupra diferitelor tipuri de celule.

- Odată activați și eliberați din celulă, majoritatea acestor mediatori sunt de scurtă durată. Aceștia se descompun rapid (de exemplu, metaboliții acidului arahidonic) sau sunt inactivați de enzime (de exemplu, kininaza inactivează bradikinina) sau sunt eliminați (de exemplu, antioxidanții elimină metaboliții toxici ai oxigenului) sau inhibați (de exemplu, proteinele reglatoare ale complementului descompun și degradează componentele activate ale complementului). Există astfel un sistem de control și echilibru care reglează acțiunile mediatorilor.

Mediatorii proveniți din *bazofile* și *mastocite* sunt: histamina, heparina, triptaza, beta-glucosaminidaza, factorul chemotaxic pentru neutrofile și eozinofile, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxanul.

*Histamina* este prezentă în granulele mastocitelor și este eliberată prin degranularea mastocitelor ca răspuns la o varietate de stimuli, inclusiv (1) leziuni fizice precum traumatisme, frig sau căldură; (2) legarea anticorpilor la mastocite, care stă la baza reacțiilor alergice; (3) fragmente ale complementului numite anafilatoxine (C3a și C5a); (4) proteine eliberatoare de histamină derivate din leucocite; (5) neuropeptide (de ex, substanța P); și (6) citokine (IL-1, IL-8). Histamina determină dilatarea arteriolelor și crește permeabilitatea venulelor. Se consideră că este principalul mediator al fazei tranzitorii imediate de permeabilitate vasculară crescută, producând lacune interendoteliale în venule, după cum am văzut. Efectele sale vasoactive sunt mediate în principal prin legarea la receptorii H1 de pe celulele endoteliale microvasculare.

*Heparina -* este o mucopolizaharidă acidă, principalul factor anticoagulant natural, cu o acțiune directă.

*Tripaza* - enzimă care activează complementul pe cale alternativă, prin descompunerea fragmentului C3 și formarea fragmentelor C3b și C3a cu reacții ulterioare până la activarea fragmentelor C7 , C8 , C . 9

*Beta-glucosaminidază* - descompune glucozamina din substanța acelulară fundamentală a țesutului conjunctiv, crește permeabilitatea matricei intercelulare.

*Factor chemoattractant pentru neutrofile și eozinofile* - contribuie la migrarea leucocitelor polimorfonucleare din patul vascular în focarul inflamator, unde își îndeplinesc funcțiile specifice de fagocitoză și detoxifiere.

Mediatorii care provin din *neutrofile* sunt enzimele lizozomale sunt produse bactericide, formate pe căi dependente și independente de oxigen, care realizează devitalizarea microorganismelor intracelulare. Din leucocite iau parte enzimele lizozomale: enzime glicolitice - glucozaminidaza, galactosidaza, glucuronidaza, fructozidaza, hialuronidaza, lizozim, neuraminidaza; enzime proteolitice - arilaminidaza, catepsinele, colagenaza, elastaza, substanța asemănătoare chemotripsinei, activatorul de plasminogen; enzime lipolitice - lipază, colesterol-esterază, glucocerebrosidază, fosfolipază A1 și A2 , nucleotidază (ARN-ază, ADN-ază), diverse alte enzime - fosfatază acidă, mieloperoxidază, peroxidază, fosfodiesterază.*Produsele bactericide dependente de oxigen* sunt sintetizate în fagocite în timpul activării procesului intracelular de reducere a O molecular2 de către nicotinamid-dinucleotidă (NADH) și nicotinamiddinucleotid fosfat redus (NADPH). Rezultatul final este producerea de anion superoxid (O2- ), peroxid de hidrogen (H2O2), radical hidroxil (OH- ), halogeni (OCl- ). Acești produși au nu numai acțiune bactericidă, ci și acțiune nocivă nespecifică.

Dintre produsele bactericide independente de oxigen, un rol major îl au enzimele lizozomale, proteinele cationice, care deteriorează membrana celulară a microorganismelor, *lizozimul* (muraminidaza) - care descompune acidul muraminic din mucoproteinele peretelui microbian, *lactoferina* care leagă ionii de fier necesari activității vitale a microbului, astfel încât își desfășoară efectele bactericide.

Mediatorii inflamatori care provin de la *eozinofile* reprezintă aceiași produși dependenți de oxigen ca cei ai neutrofilelor și unii mediatori specifici. Mediatorii eozinofilici specifici includ:

1. *Proteine cationice* și *principala proteină de bază* cu acțiune antiparazitară directă;
2. *Peroxidază* - care descompune peroxidul de oxigen până la H O22 și oxigen atomar, iar în prezența halogenilor formează OCl-;
3. *Histaminază* - efectuează deaminarea oxidativă a histaminei,
4. *Arilsulfataza* - inactivează leukotrienele;
5. *Fosfolipază D* - inactivează factorul de activare a trombocitelor;
6. *Perforine* - substanțe care formează canale în membrana celulară și produc liza microbiană sau a paraziților, similar cu efectul complexului C5 -C9 al complementului activat.
7. *Receptorii pentru C3b*, prin care eozinofilele fixate la fracțiunea complementului se leagă de organismele multicelulare, eliberând proteine cationice și perforine, principala proteină de bază care ucide astfel paraziții.

Principalul mediator *trombocitar* este serotonina, stocată și eliberată în timpul agregării plachetare. Serotonina este o monoamină, care induce spasmul arteriolar și muscular neted, crește permeabilitatea vaselor. *Serotonina* (5-hidroxitriptamina) este un mediator vasoactiv preformat cu acțiuni similare cu cele ale histaminei. Este prezentă în trombocite și în anumite celule neuroendocrine, de exemplu în tractul gastrointestinal, și în mastocite la rozătoare, dar nu la om. Eliberarea de serotonină (și histamină) din trombocite este stimulată atunci când trombocitele se agregă după contactul cu colagen, trombină, adenozin difosfat și complexe antigen-anticorp. Astfel, reacția de eliberare a trombocitelor, care este o componentă-cheie a coagulării, duce, de asemenea, la creșterea permeabilității vasculare. Aceasta este una dintre numeroasele legături dintre coagulare și inflamație.

Mediatorii *limfocitari* sunt secretați de limfocitele sensibilizate de un antigen și sunt denumiți *-limfocine*. Din acestea iau parte:

1. *Factor mitogen*, care stimulează nespecific proliferarea proliferării limfocitelor nesensibilizate;
2. *Factor de hiperpermeabilitate a peretelui vascular*;
3. *Limfocitotoxine* - au acțiune citotoxică directă;
4. *Factor chemoattractant*, care contribuie la migrarea limfocitelor din patul vascular în focarul inflamator;
5. *Factor inhibitor al migrației macrofagelor*, care imobilizează macrofagele emigrate în țesuturi și le fixează în focarul inflamator.

**Metaboliți ai acidului arahidonic (AA): Prostaglandine, leucotriene și lipoxină**

**(Sistemul eicosanoidelor)**

Atunci când celulele sunt activate de diverși stimuli, cum ar fi produsele microbiene și diverși mediatori ai inflamației, AA de membrană este rapid transformat prin acțiunea enzimelor pentru a produce prostaglandine și leucotriene. Acești mediatori lipidici biologic activi servesc ca semnale intracelulare sau extracelulare pentru a afecta o varietate de procese biologice, inclusiv inflamația și hemostaza.

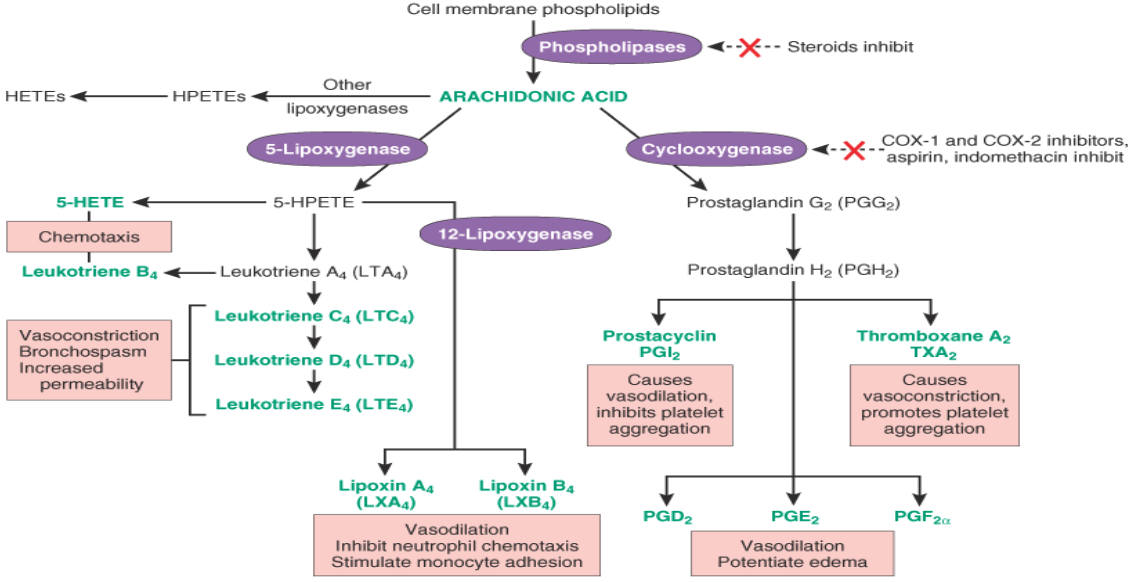
AA este un acid gras polinesaturat cu 20 de atomi de carbon (acid 5,8,11,14-eicosatetraenoic) care provine din surse alimentare sau prin conversie din acidul gras esențial acid linoleic. Acesta nu se găsește liber în celulă, ci este în mod normal esterificat în fosfolipidele membranare. Stimulii mecanici, chimici și fizici sau alți mediatori (de exemplu, C5a) eliberează AA din fosfolipidele membranare prin acțiunea fosfolipazelor celulare, în principal fosfolipaza A2. Semnalele biochimice implicate în activarea fosfolipazei A2 includ o creștere a Ca2+ citoplasmatic și activarea diferitelor kinaze ca răspuns la stimuli externi. Mediatorii derivați din AA, denumiți și eicosanoizi, sunt sintetizați de două clase majore de enzime: ciclooxigenaze (care generează prostaglandine) și lipoxigenaze (care produc leucotriene și lipoxine). Eicosanoizii se leagă de receptorii cuplați la proteina G pe multe tipuri de celule și pot media practic fiecare etapă a inflamației.

*- Prostaglandinele* (PG) sunt produse de mastocite, macrofage, celule endoteliale și multe alte tipuri de celule și sunt implicate în reacțiile vasculare și sistemice ale inflamației. Acestea sunt produse prin acțiunea a două ciclooxigenaze, COX-1 exprimată constitutiv și COX-2, enzimă inductibilă. Prostaglandinele sunt împărțite în serii pe baza caracteristicilor structurale codificate printr-o literă (PGD, PGE, PGF, PGG și PGH) și un indice (de exemplu, 1, 2), care indică numărul de duble legături din compus. Cele mai importante în inflamație sunt PGE2, PGD2, PGF2α, PGI2 (*prostaciclină*) și TxA2 *(tromboxan*), fiecare dintre acestea derivând prin acțiunea unei enzime specifice asupra unui intermediar al căii. Unele dintre aceste enzime au o distribuție tisulară limitată. De exemplu, *trombocitele* conțin enzima *tromboxan sintetază* și, prin urmare, TxA2 este principalul produs în aceste celule. TxA2, un puternic agent de agregare plachetară și vasoconstrictor, este instabil și se transformă rapid în forma sa inactivă TxB2. Endoteliul vascular nu are tromboxan sintetază, dar posedă *prostaciclină sintetază*, ceea ce duce la formarea *prostaciclinei* (PGI2) și a produsului său final stabil PGF1α. Prostaciclina este un vasodilatator, un inhibitor puternic al agregării plachetare și, de asemenea, potențează semnificativ efectele de creștere a permeabilității și chemotactice ale altor mediatori. Un dezechilibru tromboxan-prostaciclină a fost implicat ca un eveniment timpuriu în formarea trombilor în vasele de sânge coronariene și cerebrale. PGD2 este principala prostaglandină produsă de mastocite; împreună cu PGE2 (care este mai larg distribuită), determină vasodilatație și crește permeabilitatea venulelor postcapilare, potențând astfel formarea edemului. PGF2α stimulează contracția musculaturii netede uterine și bronșice și a arteriolelor mici, iar PGD2 este un chemoattractant pentru neutrofile.

În plus față de efectele lor locale, prostaglandinele sunt implicate în patogeneza durerii și a febrei în inflamație. PGE2 este hiperalgezică și face pielea hipersensibilă la stimuli dureroși, cum ar fi injectarea intradermică a concentrațiilor suboptimale de histamină și bradikinină. Ea este implicată în febra indusă de citokine în timpul infecțiilor (descrisă mai târziu).

- Enzimele lipoxigenază sunt responsabile de producerea leucotrienelor, care sunt secretate în principal de leucocite, sunt chemoatractive pentru leucocite și au, de asemenea, efecte vasculare. Există trei lipoxigenaze diferite, 5-lipoxigenaza fiind cea predominantă în neutrofile. Această enzimă transformă AA în acid 5-hidroxieicosatetraenoic, care este chemotactic pentru neutrofile și este precursorul leucotrienelor. LTB4 este un puternic agent chemotactic și activator al neutrofilelor, determinând agregarea și adeziunea celulelor la endoteliul venular, generarea de ROS și eliberarea de enzime lizozomale. Leucotrienele care conțin cisteinil C4, D4 și E4 (LTC4, LTD4, LTE4) provoacă vasoconstricție intensă, bronhospasm (important în astm) și permeabilitate vasculară crescută. Scurgerea vasculară, ca și în cazul histaminei, este limitată la venule. Leucotrienele sunt mult mai puternice decât histamina în creșterea permeabilității vasculare și în provocarea bronhospasmului.

*- Lipoxinele* sunt, de asemenea, generate din AA prin calea lipoxigenazei, dar, spre deosebire de prostaglandine și leucotriene, lipoxinele sunt inhibitori ai inflamației. Acțiunile principale ale lipoxinelor sunt de a inhiba recrutarea leucocitelor și componentele celulare ale inflamației. Acestea inhibă chemotaxia neutrofilelor și adeziunea la endoteliu. Există o relație inversă între producția de lipoxine și leucotriene, ceea ce sugerează că lipoxinele pot fi regulatori negativi endogeni ai leucotrienelor și pot juca astfel un rol în rezolvarea inflamației.



**Fig. 5. Generarea metaboliților acidului arahidonic și rolul lor în inflamație**.

(de la Robbins- Cotran; Bazele patologice ale bolii)

**Tab. 1. Principalele acțiuni inflamatorii ale metaboliților acidului arahidonic (eicosanoizi)**

| ***Acțiune*** | **Eicosanoid** |
| --- | --- |
| *Vasodilatație* | PGI2 (prostaciclină), PGE1 , PGE2 , PGD2 |
| *Vasoconstricție* | Tromboxan A2 , leucotriene C4 , D4 , E4 |
| *Permeabilitate vasculară crescută* | Leucotriene C4 , D4 , E4 |
| *Chemotaxia, adeziunea leucocitelor* | Leucotrien B4 , HETE |

HETE, acid hidroxieicosatetraenoic; PGI2, etc., prostaglandină I2, etc.

Multe medicamente antiinflamatoare acționează prin inhibarea sintezei de eicosanoizi:

*- Inhibitorii ciclooxigenazei* includ aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi indometacinul. Acestea inhibă atât COX-1, cât și COX-2 și inhibă astfel sinteza prostaglandinelor; aspirina face acest lucru prin acetilarea și inactivarea ireversibilă a ciclooxigenazelor. Inhibitorii selectivi ai COX-2 reprezintă o clasă mai nouă a acestor medicamente. A existat un mare interes pentru COX-2 ca țintă terapeutică, deoarece este indusă de o varietate de stimuli inflamatori și este absentă din majoritatea țesuturilor în condiții normale de "repaus". COX-1, în schimb, este produsă ca răspuns la stimulii inflamatori și este, de asemenea, exprimată constitutiv în majoritatea țesuturilor. Această diferență a condus la ideea că COX-1 este responsabilă de producerea prostaglandinelor care sunt implicate atât în inflamație, cât și în funcțiile homeostatice (de exemplu, echilibrul fluidelor și electroliților în rinichi, citoprotecția în tractul gastrointestinal), în timp ce COX-2 generează prostaglandine care sunt implicate numai în reacțiile inflamatorii. Dacă această idee este corectă, inhibitorii selectivi ai COX-2 ar trebui să fie antiinflamatori fără a prezenta toxicitățile inhibitorilor neselectivi, cum ar fi ulcerația gastrică. Cu toate acestea, aceste distincții nu sunt absolute, deoarece COX-2 pare să joace, de asemenea, un rol în homeostazia normală. Recent, rezultatele unor studii clinice de amploare au ridicat preocupările legate de faptul că inhibitorii selectivi ai COX-2 pot crește riscul de evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare, ceea ce a dus la retragerea de pe piață a câtorva dintre aceste medicamente în Statele Unite și în alte țări. O posibilă explicație a riscului crescut de tromboză arterială este că inhibitorii COX-2 afectează producția de prostaciclină de către celulele endoteliale, un vasodilatator și inhibitor al agregării plachetare, lăsând intactă producția de TxA2 mediată de COX-1 de către trombocite, un inductor important al agregării plachetare și al vasoconstricției. Astfel, conform acestei ipoteze, inhibarea selectivă a COX-2 înclină balanța către tromboxan și favorizează tromboza vasculară, în special la persoanele cu alți factori care cresc riscul de tromboză.

*- Inhibitori de lipoxigenază*. 5-lipoxigenază nu este afectată de AINS și au fost dezvoltați mulți inhibitori noi ai acestei căi enzimatice. Agenții farmacologici care inhibă producția de leucotriene sau blochează receptorii de leucotriene sunt utili în tratamentul astmului.

*- Inhibitorii cu spectru larg includ corticosteroizii*. Acești agenți antiinflamatori puternici pot acționa prin reducerea transcripției genelor care codifică COX-2, fosfolipază A2, citokine proinflamatorii (cum ar fi IL-1 și TNF) și iNOS.

- O altă abordare a manipulării răspunsurilor inflamatorii a fost modificarea aportului și a conținutului de lipide alimentare prin creșterea consumului de ulei de pește. Explicația propusă pentru eficacitatea acestei abordări este că acizii grași polinesaturați din uleiul de pește servesc drept substraturi slabe pentru conversia în metaboliți activi atât pe calea ciclooxigenazei, cât și pe calea lipoxigenazei, dar sunt substraturi excelente pentru producerea de produse lipidice antiinflamatorii numite resolvine și proteine.

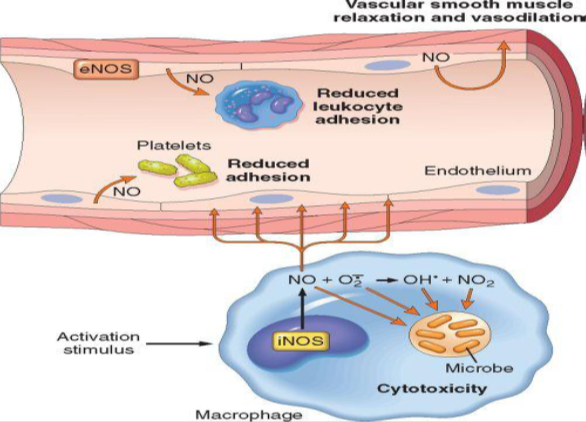
**Factorul de activare plachetară (PAF)**

PAF este un alt mediator derivat din fosfolipide. Numele său provine de la descoperirea sa ca factor care provoacă agregarea plachetară, dar acum se știe că are multiple efecte inflamatorii. O varietate de tipuri de celule, inclusiv trombocitele, bazofilele, mastocitele, neutrofilele, macrofagele și celulele endoteliale, pot elabora PAF, atât în formă secretată, cât și legată de celule. În plus, PAF provoacă vasoconstricție și bronhoconstricție, iar la concentrații extrem de scăzute induce vasodilatație și permeabilitate venulară crescută cu o putere de 100 până la 10 000 de ori mai mare decât cea a histaminei. PAF determină, de asemenea, creșterea aderenței leucocitelor la endoteliu (prin creșterea legării leucocitelor mediată de integrină), chemotaxia, degranularea și explozia oxidativă. Astfel, PAF poate provoca majoritatea reacțiilor vasculare și celulare ale inflamației. De asemenea, PAF stimulează sinteza altor mediatori, în special a eicosanoizilor, de către leucocite și alte celule. Un rol al PAF in vivo este susținut de capacitatea antagoniștilor sintetici ai receptorilor PAF de a inhiba inflamația în unele modele experimentale.

**Oxid nitric (NO)**

NO a fost descoperit ca un factor eliberat de celulele endoteliale care provoca vasodilatație și, prin urmare, a fost denumit *factor de relaxare derivat din endoteliu*. NO este un gaz solubil care este produs nu numai de celulele endoteliale, ci și de macrofage și de unii neuroni din creier. Acesta acționează în mod paracrin asupra celulelor țintă prin inducerea guanosin monofosfatului ciclic, care, la rândul său, inițiază o serie de evenimente intracelulare care conduc la un răspuns, cum ar fi relaxarea celulelor musculare netede vasculare. Deoarece timpul de înjumătățire *in vivo* al NO este de numai câteva secunde, gazul acționează numai asupra celulelor aflate în imediata apropiere a locului în care este produs.

NO este sintetizat din L-arginină de enzima *oxid nitric sintetază* (NOS). Există trei tipuri diferite de NOS: endotelială (eNOS), neuronală (nNOS) și inductibilă (iNOS). eNOS și nNOS sunt exprimate constitutiv la niveluri scăzute și pot fi activate rapid printr-o creștere a Ca2+ citoplasmatic. iNOS, în schimb, este indusă atunci când macrofagele și alte celule sunt activate de citokine (de exemplu, TNF, IFN-γ) sau produse microbiene.



**Fig. 6. Funcțiile oxidului nitric (NO) în vasele de sânge și macrofage**. NO este produs de două enzime NO sintază (NOS). Acesta provoacă vasodilatație, iar radicalii liberi derivați din NO sunt toxici pentru celulele microbiene și de mamifere. (de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolilor)

NO are o acțiune dublă în inflamație: relaxează musculatura netedă vasculară și promovează vasodilatația, contribuind astfel la reacția vasculară, dar este și un inhibitor al componentei celulare a răspunsurilor inflamatorii. NO reduce agregarea și adeziunea plachetară, inhibă mai multe caracteristici ale inflamației induse de mastocite și inhibă recrutarea leucocitelor. Datorită acestor acțiuni inhibitoare, producția de NO este considerată a fi un mecanism endogen de control al răspunsurilor inflamatorii. NO și derivații săi sunt microbicizi și, prin urmare, NO este un mediator al apărării gazdei împotriva infecțiilor (discutat anterior). Nivelurile ridicate de NO induse de iNOS sunt produse de leucocite, în principal neutrofile și macrofage, ca răspuns la invazia microbiană.

**Citokine și chemokine**

Citokinele sunt proteine produse de numeroase tipuri de celule (în principal limfocite și macrofage activate, dar și celule endoteliale, epiteliale și ale țesutului conjunctiv) care modulează funcțiile altor tipuri de celule. Cunoscute de mult timp ca fiind implicate în răspunsurile imune celulare, aceste produse au efecte suplimentare care joacă roluri importante atât în inflamația acută, cât și în cea cronică. Examinăm aici proprietățile citokinelor care sunt implicate în inflamația acută și cronică (Tabelul 2).

**Tab. 2. Citokinele în inflamație**

| **Citokine** | **Surse principale** | **Acțiuni principale în inflamație** |
| --- | --- | --- |
| **ÎN INFLAMAȚIA ACUTĂ** | | |
| **TNF** | Macrofage, mastocite, limfocite T | Stimulează expresia moleculelor de adeziune endotelială și secreția altor citokine; efecte sistemice |
| **IL-1** | Macrofage, celule endoteliale, unele celule epiteliale | Similar cu TNF; rol mai important în febră |
| **IL-6** | Macrofage, alte celule | Efecte sistemice (răspuns în faza acută) |
| **Chemokine** | Macrofage, celule endoteliale, limfocite T, mastocite, alte tipuri de celule | Recrutarea leucocitelor la locurile de inflamație; migrarea celulelor către țesuturile normale |
| **ÎN INFLAMAȚIA CRONICĂ** | | |
| **IL-12** | Celule dendritice, macrofage | Creșterea producției de IFN-γ |
| **IFN-γ** | Limfocite T, celule NK | Activarea macrofagelor (capacitate crescută de a ucide microbii și celulele tumorale) |
| **IL-17** | Limfocite T | Recrutarea neutrofilelor și a monocitelor |

**Tab.3. Acțiunile principalilor mediatori ai inflamației**

| **Mediator** | **Surse principale** | **Acțiuni** |
| --- | --- | --- |
| **CELULĂ-DERIVATĂ** | | |
| **Histamina** | Mastocite, bazofile, trombocite | Vasodilatație, permeabilitate vasculară crescută, activare endotelială |
| **Serotonina** | Plachete | Vasodilatație, permeabilitate vasculară crescută |
| **Prostaglandine** | Mastocite, leucocite | Vasodilatație, durere, febră |
| **Leucotriene** | Mastocite, leucocite | Permeabilitate vasculară crescută, chemotaxie, adeziune și activare a leucocitelor |
| **Factorul de activare plachetară** | Leucocite, mastocite | Vasodilatație, permeabilitate vasculară crescută, adeziune leucocitară, chemotaxie, degranulare, explozie oxidativă |
| **Specii reactive de oxigen** | Leucocite | Uciderea microbilor, deteriorarea țesuturilor |
| **Oxid nitric** | Endoteliu, macrofage | Relaxarea musculaturii netede vasculare, uciderea microbilor |
| **Citokine (TNF, IL-1)** | Macrofage, celule endoteliale, mastocite | Activare endotelială locală (expresia moleculelor de adeziune), febră/durere/anorexie/hipotensiune, scăderea rezistenței vasculare (șoc) |
| **Chemokine** | Leucocite, macrofage activate | Chemotaxia, activarea leucocitelor |
| **DERIVATE DIN PROTEINE PLASMATICE** | | |
| **Produse complementare (C5a, C3a, C4a)** | Plasmă (produsă în ficat) | |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  | Chemotaxia și activarea leucocitelor, vasodilatație (stimularea mastocitelor) | |  |  | Permeabilitate vasculară crescută, contracție musculară netedă, vasodilatație, durere | |  |  | Activarea endotelială, recrutarea leucocitelor | |
| **Kinins** | Plasmă (produsă în ficat) |
| **Proteaze activate în timpul coagulării** | Plasmă (produsă în ficat) |

IL-1, interleukină-1; MAC, complex de atac membranar; TNF, factor de necroză tumorală r

**Factorul de necroză tumorală și interleukina-1**

TNF și IL-1 sunt două dintre cele mai importante citokine care mediază inflamația. Acestea sunt produse în principal de macrofagele activate. Secreția de TNF și IL-1 poate fi stimulată de endotoxină și alte produse microbiene, complexe imune, leziuni fizice și o varietate de stimuli inflamatori. Cele mai importante acțiuni ale acestora în inflamație sunt efectele lor asupra endoteliului, leucocitelor și fibroblastelor și inducerea reacțiilor sistemice de fază acută. În endoteliu, acestea induc un spectru de modificări denumite *activare endotelială*. În special, acestea induc expresia moleculelor de adeziune endotelială; sinteza mediatorilor chimici, inclusiv alte citokine, chemokine, factori de creștere, eicosanoizi și NO; producția de enzime asociate cu remodelarea matricei; și creșterea trombogenității suprafeței endoteliului. TNF crește, de asemenea, răspunsul neutrofilelor la alți stimuli, cum ar fi endotoxina bacteriană.

|  |
| --- |
|  |
|  |
| **Fig. 7. Principalele acțiuni locale și sistemice ale factorului de necroză tumorală (TNF) și ale interleukinei-1 (IL-1).** (de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii) |  |

Producția de IL-1 este controlată de un complex celular multiproteic, denumit uneori "*inflammasom"* (a se vedea mai sus), care răspunde la stimuli proveniți de la microbi și celule moarte. Acest complex activează proteaze care fac parte din familia caspazelor, care au rolul de a scinda precursorul inactiv al IL-1 nou sintetizat în citokina biologic activă. Mutațiile în genele care codifică membrii acestui complex proteic sunt cauza *sindroamelor autoinflamatorii ereditare, dintre* care cea mai cunoscută este febra mediteraneană familială. Proteinele mutante fie activează constitutiv caspazele inflamatorii, fie interferează cu reglarea negativă a acestui proces enzimatic. Rezultatul net este o producție nereglementată de IL-1. Pacienții afectați prezintă febră și alte manifestări sistemice ale inflamației fără provocare evidentă. În timp, unii dintre acești pacienți dezvoltă și amiloidoză, o boală de depunere a proteinelor extracelulare care este adesea rezultatul unei inflamații persistente. Antagoniștii IL-1 sunt eficienți pentru tratarea acestor afecțiuni, un exemplu excelent de terapie rațională cu țintă moleculară. Același complex inflammasom poate fi activat de cristalele de acid uric în boala numită gută, iar inflamația din această boală pare să fie, de asemenea, cel puțin parțial, mediată de IL-1.

IL-1 și TNF (precum și IL-6) induc *răspunsurile* sistemice în *faza acută* asociate infecțiilor sau leziunilor (descrise mai departe în acest capitol). TNF reglează, de asemenea, echilibrul energetic prin promovarea mobilizării lipidelor și proteinelor și prin suprimarea apetitului. Prin urmare, producția susținută de TNF contribuie la *cașexie*, o stare patologică caracterizată prin pierdere în greutate și anorexie care însoțește unele infecții cronice și boli neoplazice.

**Chemokine**

Chemokinele sunt o familie de proteine mici (8-10 kD) care acționează în principal ca chemoatractoare pentru anumite tipuri de leucocite. Au fost identificate aproximativ 40 de chemokine diferite și 20 de receptori diferiți pentru chemokine. Acestea sunt clasificate în patru grupe majore, în funcție de dispunerea reziduurilor de cisteină (C) conservate în proteinele mature

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | - | *Chimiokinele C-X-C* (numite și α chimiokine) au un reziduu de aminoacid care separă primele două reziduuri de cisteină conservate. Chemokinele C-X-C acționează în principal asupra neutrofilelor. *IL-8* este tipic pentru acest grup. Acesta este secretat de macrofagele activate, celulele endoteliale și alte tipuri de celule și determină activarea și chemotaxia neutrofilelor, cu activitate limitată asupra monocitelor și eozinofilelor. Cei mai importanți inductori ai săi sunt produsele microbiene și alte citokine, în principal IL-1 și TNF. |
|  | - | *Chemochinele C-C* (denumite și β chemochine) au primele două reziduuri de cisteină conservate adiacente. Chemochinele C-C, care includ *proteina chemoattractantă a monocitelor* (MCP-1), *eotaxina, proteina inflamatorie a macrofagelor-1α* (MIP-1α) și *RANTES* (regulated and normal T-cell expressed and secreted), atrag în general monocitele, eozinofilele, bazofilele și limfocitele, dar nu neutrofilele. Deși majoritatea chemokinelor din această clasă au acțiuni care se suprapun, eotaxina recrutează selectiv eozinofilele. |
|  | - | *Chemokinelor C* (numite și γ chemokine) le lipsesc două (prima și a treia) din cele patru cisteine conservate. Chimiokinele C (de exemplu, limfotactina) sunt relativ specifice limfocitelor. |
|  | - | *Chemokinele CX3C* conțin trei aminoacizi între cele două cisteine. Singurul membru cunoscut al acestei clase se numește *fractalkine*. Această chemokină există sub două forme: proteina legată de suprafața celulară poate fi indusă pe celulele endoteliale de citokinele inflamatorii și favorizează aderența puternică a monocitelor și a celulelor T, iar o formă solubilă, derivată prin proteoliza proteinei legate de membrană, are o puternică activitate chemoattractantă pentru aceleași celule. |

Chemokinele își mediază activitățile prin legarea la receptorii cuplați la proteina G cu șapte transmembrane. Acești receptori (numiți CXCR sau CCR, pentru receptorii chemokinici C-X-C sau C-C) prezintă de obicei specificități de ligand care se suprapun, iar leucocitele exprimă în general mai mult de un tip de receptor, anumiți receptori chemokinici (CXCR-4, CCR-5) acționează ca co-receptori pentru o glicoproteină de înveliș virală a virusului imunodeficienței umane 1 și sunt astfel implicați în legarea și intrarea virusului în celule.

Chemochinele au două funcții principale: stimulează recrutarea leucocitelor în inflamație și controlează migrația normală a celulelor prin diferite țesuturi. Unele chemokine sunt produse în mod tranzitoriu ca răspuns la stimulii inflamatori și promovează recrutarea leucocitelor la locul inflamației. Alte chemokine sunt produse constitutiv în țesuturi și au rolul de a organiza diferite tipuri de celule în diferite regiuni anatomice ale țesuturilor. În ambele situații, chemokinele pot fi prezente în concentrații ridicate atașate la proteoglicanii de pe suprafața celulelor endoteliale și în matricea extracelulară.

**Alte citokine în inflamația acută**.

Lista citokinelor implicate în inflamație este imensă și în continuă creștere. Două dintre acestea au suscitat un interes recent considerabil: IL-6, produsă de macrofage și alte celule, care este implicată în reacțiile locale și sistemice; și IL-17, produsă în principal de limfocitele T, care promovează recrutarea neutrofilelor. Antagoniștii împotriva ambelor sunt în curs de testare clinică pentru bolile inflamatorii.

**Neuropeptide**

Neuropeptidele sunt secretate de nervii senzitivi și de diferite leucocite și joacă un rol în inițierea și propagarea unui răspuns inflamator. Peptidele mici, cum ar fi *substanța P* și neurokinina A, aparțin unei familii de *neuropeptide tachichininice* produse în sistemul nervos central și periferic. Fibrele nervoase care conțin substanța P sunt proeminente în plămâni și în tractul gastrointestinal. Substanța P are numeroase funcții biologice, inclusiv transmiterea semnalelor de durere, reglarea tensiunii arteriale, stimularea secreției de către celulele endocrine și creșterea permeabilității vasculare. Neuronii senzoriali pot produce, de asemenea, alte molecule proinflamatorii, cum ar fi produsul genetic legat de calcitonină, despre care se crede că leagă detectarea stimulilor dureroși de dezvoltarea răspunsurilor protectoare ale gazdei.

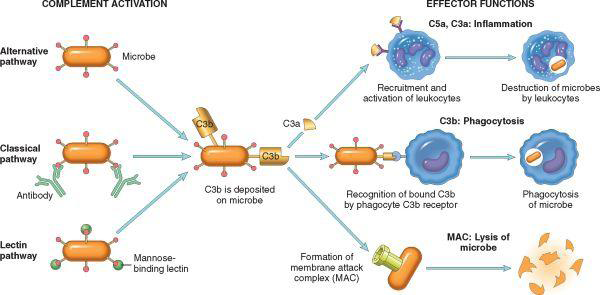
**MEDIATORI DERIVAȚI DIN PROTEINELE PLASMATICE**

O varietate de fenomene din răspunsul inflamator sunt mediate de proteinele plasmatice care aparțin la trei sisteme interconectate: sistemele complementului, kininei și coagulării.

**Sistem complementar**

Sistemul complementului este format din peste 20 de proteine, dintre care unele sunt numerotate de la C1 la C9. Acest sistem funcționează atât în imunitatea înnăscută, cât și în cea adaptativă pentru apărarea împotriva agenților patogeni microbieni. În procesul de activare a complementului sunt elaborați mai mulți produși de clivare ai proteinelor complementului care determină creșterea permeabilității vasculare, chemotaxia și opsonizarea.

Proteinele complementului sunt prezente în forme inactive în plasmă, iar multe dintre ele sunt activate pentru a deveni enzime proteolitice care degradează alte proteine ale complementului, formând astfel o cascadă enzimatică capabilă de o amplificare extraordinară. Etapa critică în activarea complementului este proteoliza celei de-a treia componente (și cea mai abundentă), C3. Scindarea C3 poate avea loc pe una dintre cele trei căi: *calea clasică*, care este declanșată de fixarea C1 pe anticorpi (IgM sau IgG) care s-au combinat cu antigenul; *calea alternativă*, care poate fi declanșată de molecule de suprafață microbiene (de ex, endotoxină sau LPS), polizaharide complexe, venin de cobră și alte substanțe, în absența anticorpilor; și *calea lectinei*, în care lectina plasmatică de legare a mannozei se leagă de carbohidrații de pe microbi și activează direct C1. Indiferent de calea implicată în primele etape ale activării complementului, toate conduc la formarea unei enzime active numită *C3 convertază*, care împarte C3 în două fragmente distincte din punct de vedere funcțional, C3a și C3b. C3a este eliberat, iar C3b se atașează covalent la celula sau molecula în care este activat complementul. Mai mult C3b se leagă apoi de fragmentele generate anterior pentru a forma *C5 convertase*, care scindează C5 pentru a elibera C5a și a lăsa C5b atașat la suprafața celulară. C5b se leagă de componentele tardive (C6 -C9), culminând cu formarea complexului de atac membranar (MAC, compus din mai multe molecule C9).



|  |
| --- |
| **Fig. 8. Activarea complementului și rolul său în răspunsul inflamator**.  (de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii) |
|  |
|  |  |

Funcțiile biologice ale sistemului complement se împart în trei categorii generale:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | - | *Inflamația*. *C3a, C5a* și, într-o mai mică măsură, *C4a* sunt produse de scindare ale componentelor corespunzătoare ale complementului care stimulează eliberarea de histamină din mastocite și, astfel, cresc permeabilitatea vasculară și provoacă vasodilatație. Acestea sunt denumite *anafilatoxine* deoarece au efecte similare cu cele ale mediatorilor mastocitelor care sunt implicați în reacția numită *anafilaxie*. C5a este, de asemenea, un puternic agent chemotactic pentru neutrofile, monocite, eozinofile și bazofile. În plus, C5a activează calea lipoxigenazei din metabolismul AA în neutrofile și monocite, provocând eliberarea suplimentară de mediatori inflamatori. |
|  | - | *Fagocitoza*. *C3b* și produsul său de scindare *C3b*  (C3b inactiv), atunci când sunt fixate pe un perete celular microbian, acționează ca opsonine și favorizează fagocitoza de către neutrofile și macrofage, care prezintă receptori de suprafață celulară pentru fragmentele complementului. |
|  | - | *Liza celulară*. Depunerea MAC (*complex de atac membranar; C5-C9*) pe celule le face permeabile la apă și ioni și duce la moartea (liza) celulelor. |

Dintre componentele complementului, C3a și C5a sunt cei mai importanți mediatori inflamatori. În plus față de mecanismele deja discutate, *C3* și *C5* pot fi scindate de mai multe enzime proteolitice prezente în exudatul inflamator. Acestea includ plasmina și enzimele lizozomale eliberate de neutrofile. Astfel, acțiunile chemotactice ale complementului și efectele de activare a complementului de către neutrofile pot iniția un ciclu autoperpetuat de recrutare a neutrofilelor.

Activarea complementului este strict controlată de proteinele reglatoare asociate celulelor și circulante. Diferite proteine reglatoare inhibă producerea de fragmente active ale complementului sau elimină fragmentele care se depun pe celule. Aceste regulatoare sunt exprimate pe celulele gazdă normale și sunt astfel concepute pentru a preveni lezarea țesuturilor sănătoase la locurile de activare a complementului. Proteinele reglatoare pot fi copleșite atunci când se depun cantități mari de complement pe celulele și țesuturile gazdă, așa cum se întâmplă în bolile autoimune, în care indivizii produc anticorpi de fixare a complementului împotriva propriilor antigene tisulare.

**Sisteme de coagulare și kinină**

*Inflamația și coagularea sângelui sunt adesea întrepătrunse, fiecare favorizând-o pe cealaltă*. Sistemul de coagulare este împărțit în două căi care converg, culminând cu activarea trombinei și formarea fibrinei. Calea intrinsecă de coagulare este o serie de proteine plasmatice care pot fi activate de factorul Hageman (factorul XII), o proteină sintetizată de ficat care circulă într-o formă inactivă. Factorul XII este activat la contactul cu suprafețe încărcate negativ, de exemplu atunci când permeabilitatea vasculară crește și proteinele plasmatice se scurg în spațiul extravascular și intră în contact cu colagenul sau când intră în contact cu membranele bazale expuse ca urmare a leziunilor endoteliale. Factorul XII suferă apoi o schimbare conformațională (devenind factorul XIIa), expunând un centru serinic activ care poate scinda ulterior substraturile proteice și activa o varietate de sisteme mediatoare. Inflamația crește producția mai multor factori de coagulare, face suprafața endotelială pro-trombogenă și inhibă mecanismele de anticoagulare, favorizând astfel coagularea. În schimb, trombina, un produs al coagulării, promovează inflamația prin angajarea receptorilor denumiți *receptori activați de proteaze* (PAR), deoarece aceștia leagă mai multe serin-proteaze asemănătoare tripsinei, pe lângă trombină. Acești receptori sunt receptori cuplați la proteinele G cu șapte transmembrane care sunt exprimați pe trombocite, celule endoteliale și musculare netede și multe alte tipuri de celule. Angajarea așa-numitului receptor de tip 1 (PAR-1) de către proteaze, în special trombină, declanșează mai multe răspunsuri care induc inflamația. Acestea includ mobilizarea P-selectinei; producerea de chemokine și alte citokine; exprimarea moleculelor de adeziune endotelială pentru integrinele leucocitare; inducerea ciclooxigenazei-2 și producerea de prostaglandine; producerea de PAF și NO; și modificări ale formei endoteliale. După cum am văzut, aceste răspunsuri promovează recrutarea leucocitelor și multe alte reacții inflamatorii. Deoarece coagularea și inflamația pot iniția un cerc vicios de amplificare, interferarea cu coagularea este o strategie terapeutică potențială pentru boala inflamatorie sistemică observată în cazul infecțiilor bacteriene severe și diseminate. Acesta este motivul pentru care această afecțiune este tratată cu anticoagulant, proteina C activată, care poate fi benefică pentru un subset de pacienți.

|  |
| --- |
|  |
|  |
| **Fig. 9. Interrelații între cele patru sisteme de mediatori plasmatici declanșate de activarea factorului XII (factor Hageman).**  Rețineți că trombina induce inflamația prin legarea la receptorii activați de protează (în principal PAR-1) de pe trombocite, endoteliu, celule musculare netede și alte celule. HMWK, kininogen cu greutate moleculară mare. (de la Robbins și Cotran; Pathologic basis of disease) |  |

Kininele sunt peptide vasoactive derivate din proteine plasmatice, numite *kininogene,* prin acțiunea unor proteaze specifice numite *kalicreine*. Kininele și sistemul de coagulare sunt, de asemenea, strâns legate. Forma activă a factorului XII, factorul XIIa, transformă *prekallikreina* plasmatică într-o formă proteolitică activă, enzima *kallikreină*, care scindează un precursor al glicoproteinei plasmatice, kininogenul cu greutate moleculară mare, pentru a produce *bradikinină*. Bradikinina crește permeabilitatea vasculară și provoacă contracția musculaturii netede, dilatarea vaselor de sânge și durere atunci când este injectată în piele. Aceste efecte sunt similare cu cele ale histaminei. Acțiunea bradikininei este de scurtă durată, deoarece este rapid inactivată de o enzimă numită *kininază*. Orice kinină rămasă este inactivată în timpul trecerii plasmei prin plămâni de către enzima de conversie a angiotensinei. Kallikreina în sine este un activator puternic al factorului Hageman, permițând amplificarea autocatalitică a stimulului inițial. Kallikreina are activitate chemotactică și, de asemenea, transformă direct C5 în produsul chemoattractant C5a.

În același timp în care factorul XIIa induce formarea cheagului de fibrină, acesta activează *sistemul fibrinolitic*. Această cascadă contrabalansează coagularea prin scindarea fibrinei, solubilizând astfel cheagul. Kallikreina, precum și activatorul de plasminogen (eliberat din endoteliu, leucocite și alte țesuturi), scindează plasminogenul, o proteină plasmatică care se leagă de cheagul de fibrină în curs de formare, pentru a genera *plasmina*, o protează multifuncțională. Sistemul fibrinolitic contribuie la fenomenele vasculare ale inflamației în mai multe moduri. Deși funcția primară a plasminei este de a liza cheagurile de fibrină, în timpul inflamației, aceasta scindează, de asemenea, proteina complementului C3 pentru a produce fragmente C3 și degradează fibrina pentru a forma *produse de scindare a fibrinei*, care pot avea proprietăți de inducere a permeabilității. Plasmina poate activa, de asemenea, factorul Hageman, care poate declanșa cascade multiple, amplificând răspunsul.

Din această discuție a proteazelor plasmatice activate de sistemele complementului, kininei și coagulării, se pot trage câteva concluzii generale:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | - | *Bradikinina, C3a și C5a (*ca mediatori ai permeabilității vasculare crescute); *C5a (*ca mediator al chemotaxei); și *trombina* (care are efecte asupra celulelor endoteliale și a multor alte tipuri de celule) sunt probabil cele mai importante *in vivo.* |
|  | - | *C3a* și *C5a* pot fi generate de mai multe tipuri de reacții: (1) reacții imunologice, care implică anticorpi și complement (calea clasică); (2) activarea căilor alternative și lectinice ale complementului de către microbi, în absența anticorpilor; și (3) agenți care nu sunt direct legați de răspunsurile imune, cum ar fi plasmina, calicreina și unele serine proteaze găsite în țesutul normal. |
|  | - | *Factorul Hageman activat (factorul XIIa)* inițiază patru sisteme implicate în răspunsul inflamator: (1) *sistemul kinin*, care produce kinine vasoactive; (2) *sistemul de coagulare*, care induce formarea de trombină, care are proprietăți inflamatorii; (3) *sistemul fibrinolitic*, care produce plasmina și degradează fibrina pentru a produce fibrinopeptide, care induc inflamația; și (4) *sistemul complementului*, care produce anafilatoxine și alți mediatori. Unii dintre produșii acestei inițieri - în special calicreina - pot, prin feedback, să activeze factorul Hageman, ducând la amplificarea reacției. |

Atunci când Lewis a descoperit rolul histaminei în inflamație, se credea că un singur mediator este suficient. Acum, ne ”scufundăm” în ei! Cu toate acestea, din acest mare compendiu, este probabil că câțiva mediatori sunt cei mai importanți pentru reacțiile de inflamație acută *in vivo*. Redundanța mediatorilor și a acțiunilor lor asigură faptul că acest răspuns protector rămâne robust și nu este ușor de perturbat.

**Tab. 4. Rolul mediatorilor în diferite reacții de inflamație**

| **Rolul în inflamație** | **Mediatori** |
| --- | --- |
| **Vasodilatație** | Prostaglandine |
| Oxid nitric |
| Histamina |
| **Permeabilitate vasculară crescută** | Histamina și serotonina |
| C3a și C5a (prin eliberarea de amine vasoactive din mastocite, alte celule) |
| Bradykinină |
| Leucotriene C4 , D4 , E4 |
| PAF |
| Substanța P |
| **Chemotaxia, recrutarea și activarea leucocitelor** | TNF, IL-1 |
| Chemokine |
| C3a, C5a |
| Leucotrien B4 |
| (Produse bacteriene, de exemplu, *N-formil* metil peptide) |
| **Febra** | IL-1, TNF |
| Prostaglandine |
| **Durere** | Prostaglandine |
| Bradykinină |
| **Deteriorarea țesuturilor** | Enzime lizozomale ale leucocitelor |
| Specii reactive de oxigen |
| Oxid nitric |

|  |
| --- |
| IL-1, interleukină-1; PAF, factor de activare plachetară; TNF, factor de necroză tumorală. |

**REACȚIILE VASELOR DE SÂNGE ÎN INFLAMAȚIA ACUTĂ**

În inflamație, vasele de sânge suferă o serie de modificări menite să maximizeze deplasarea proteinelor plasmatice și a celulelor circulante din circulație către locul infecției sau al leziunii. Reacțiile vasculare ale inflamației acute constau în modificări ale fluxului sanguin și ale permeabilității vaselor.

Reacția vasculară inflamatorie și fenomenele care o însoțesc sunt: ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vaselor, exudarea, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, limfostaza, diapedeza și emigrarea leucocitelor.

***Ischemia*** reprezintă o reacție vasculară scurtă (uneori poate fi absentă), care se dezvoltă imediat după acțiunea factorilor flogogeni și este rezultatul acțiunii directe a factorului toxic sau este rezultatul eliberării mediatorilor vasoconstrictori din terminațiile nervoase lezate (noradrenalină). Din cauza duratei sale scurte de acțiune, aceasta nu are un rol important în evoluția inflamației.

***Hiperemia arterială*** se instalează imediat după ischemie, este limitată în zona țesutului implicat și are un rol important în geneza reacțiilor vasculare și tisulare. Hiperemia arterială inflamatorie este cauzată de mediatori inflamatori (histamină, anafilatoxine - C3a, C4a, C5a, bradikinină, serotonină, prostaglandină PGE2).

Trăsăturile caracteristice ale hiperemiei arteriale inflamatorii, similare cu alte forme de hiperemie arterială, reprezintă umplerea excesivă cu sânge a capilarelor, arteriolelor, venulelor țesutului inflamat, creșterea fluxului sanguin prin țesut, efecte metabolice asociate (oxigenare abundentă, intensificare metabolică). Exteriorizarea hiperemiei este similară cu alte tipuri de hiperemie: roșeață, creșterea temperaturii locale și creșterea volumului de țesut.

Rolul biologic al hiperemiei arteriale inflamatorii este predominant benefic. Creșterea fluxului sanguin asigură în țesutul inflamator condiții trofice optime, care cresc rezistența la efectele nocive ale factorilor patogeni și creează condiții pentru procesele reparatorii. Un alt efect benefic al hiperemiei arteriale este afluxul abundent și acumularea de leucocite în vasele țesutului inflamator, care ulterior vor duce la eliberarea mediatorilor inflamatori, fagocitoză, infiltrare celulară, proliferare și regenerare. Concomitent cu efectele favorabile, hiperemia arterială poate avea consecințe nefavorabile precum hemoragia din vasele dilatate, răspândirea din focarul inflamator a substanțelor biologic active și toxice, cu efecte generale, răspândirea agenților patogeni și dezvoltarea focarelor inflamatorii secundare.

Caracteristicile specifice ale hiperemiei arteriale inflamatorii, comparativ cu alte tipuri noninflamatorii, sunt caracterul paralitic (vasele nu reacționează la stimulii vasoconstrictori) și caracterul persistent (deoarece mediatorii sunt sintetizați continuu și vasele sunt dilatate continuu). Lipsa de reactivitate a vaselor de sânge la stimulii vasoconstrictori se explică prin acidoza tisulară și excesul de potasiu. A treia particularitate este faptul că hiperemia arterială inflamatorie este însoțită de creșterea rezistenței la fluxul sanguin și de hiperpermeabilitatea peretelui vascular.

Creșterea rezistenței vaselor în focarul inflamator se explică prin hemoconcentrarea și creșterea vâscozității sângelui din cauza extravazării lichidului intravascular (exudare), prin tulburări microcirculatorii cauzate de aderarea și agregarea celulelor sanguine, tulburări reologice, tromboză, umflarea și incongruența celulelor endoteliale care îngustează diametrul vaselor, creșterea presiunii mecanice în țesut din cauza edemului cu comprimarea vaselor de sânge (capilare, venule).

Toți factorii menționați mai sus duc la scăderea progresivă a vitezei hemocirculatorii, chiar și în prima etapă a hiperemiei arteriale.

Hiperpermeabilitatea vaselor din unitatea microcirculatorie (arteriole, venule, capilare) este o caracteristică specifică a hiperemiei arteriale inflamatorii și persistă de la începutul până la rezolvarea procesului. Trebuie menționat faptul că, în timpul inflamației, membrana bazală a peretelui vascular își păstrează integritatea. O caracteristică a inflamației acute este permeabilitatea vasculară crescută care duce la scurgerea unui exudat bogat în proteine în țesutul extravascular, provocând edem.

Mai multe mecanisme sunt responsabile de creșterea permeabilității vasculare în focarul inflamator:

*- Contracția celulelor endoteliale care* duce la creșterea spațiilor interendoteliale este cel mai frecvent mecanism de scurgere vasculară și este provocată de histamină, bradikinină, leucotriene, neuropeptida substanță P și mulți alți mediatori chimici. Se numește *răspuns tranzitoriu imediat* deoarece apare rapid după expunerea la mediator și este de obicei de scurtă durată (15-30 de minute). În unele forme de leziuni ușoare (de exemplu, după arsuri, iradiere X sau radiații ultraviolete și expunerea la anumite toxine bacteriene), scurgerea vasculară începe după o întârziere de 2 până la 12 ore și durează câteva ore sau chiar zile; această scurgere prelungită întârziată poate fi cauzată de contracția celulelor endoteliale sau de leziuni endoteliale ușoare. Arsurile solare cu apariție târzie sunt un bun exemplu al acestui tip de scurgere.

*- Leziuni endoteliale*, care duc la necroza și detașarea celulelor endoteliale. Afectarea directă a endoteliului se întâlnește în cazul leziunilor grave, de exemplu, în cazul arsurilor, sau prin acțiunea microbilor care vizează celulele endoteliale. Neutrofilele care aderă la endoteliu în timpul inflamației pot, de asemenea, leza celulele endoteliale și amplifica astfel reacția (leziune *mediată de leucocite*). În majoritatea cazurilor, scurgerile încep imediat după leziune și se mențin timp de câteva ore, până când vasele afectate sunt trombozate sau reparate.

- Creșterea transportului de lichide și proteine, numit *transcitoză*, prin celula endotelială. Acest proces poate implica canale formate din vezicule și vacuole interconectate, neacoperite, numite *organite veziculo-vacuolare, dintre* care multe sunt situate în apropierea joncțiunilor intercelulare. Anumiți factori, cum ar fi VEGF, par să promoveze scurgerile vasculare în parte prin creșterea numărului și poate a dimensiunii acestor canale.



**Fig. 10. Principalele mecanisme de creștere a permeabilității vasculare în inflamație, precum și caracteristicile și cauzele lor subiacente**. NO, oxid nitric; VEGF, factor de creștere endotelială vasculară. (de la Robbins și Cotran; Pathologic basis of disease)

Deși aceste mecanisme de permeabilitate vasculară crescută sunt descrise separat, toate contribuie probabil în grade diferite la răspunsurile la majoritatea stimulilor. De exemplu, în diferite etape ale unei arsuri termice, scurgerile rezultă din contracția endotelială mediată chimic și din leziunile endoteliale directe și dependente de leucocite. Scurgerile vasculare induse de toate aceste mecanisme pot provoca pierderi de lichid care pun viața în pericol la pacienții cu arsuri grave.

Rolul hiperemiei arteriale inflamatorii constă în hiperperfuzia organelor inflamate, aportul abundent de substanțe nutritive și oxigen cu eliminarea deșeurilor metabolice și a produselor dezintegrării celulare, precum și a produselor activității vitale microbiene. O importanță deosebită o are afluxul abundent de leucocite, care vor emigra ulterior în focarul inflamator.

***Hiperemia inflamatorie venoasă se*** dezvoltă după evoluția hiperemiei arteriale. Această transformare are mai multe cauze:

*- Factori endoteliali* - celulele endoteliale sunt mai sferice, îngustând astfel lumenul vascular; scăderea sarcinii negative a endoteliului care duce la aderarea celulelor sanguine;

*- Factorii plasmatici* - care se dezvoltă după extravazarea lichidului - hemoconcentrarea, creșterea vâscozității sângelui și a indicelui hematocritului, creșterea rezistenței hemocirculatorii;

*- Factori reologici* - ca urmare a efectelor mediatorilor inflamatori (tromboxan, factor Hageman activ), există agregare trombocitară și eritrocitară, coagulare sanguină și tromboză;

*- Factori extravasculari* - edemul tisular ca rezultat al extravazării duce la comprimarea venulelor în focarul inflamator, împiedicând astfel fluxul venos.

Manifestările hiperemiei venoase sunt: reflux sanguin dificil, umplerea suplimentară a venulelor cu sânge venos, viteza sanguină redusă, hipoxie, scăderea proceselor oxidative și intensificarea celor anaerobe, hiponutriție, scăderea potențialului protector și reparator al țesuturilor, acidoză metabolică, edeme.

*Prestaza* și *staza sanguină* sunt rezultate ale hiperemiei venoase și au patogenie mixtă - *stază venoasă* și *stază capilară*. În prestazie există mișcări pulsatile ale sângelui în capilare, în stază - oprirea hemocirculației în capilare, postcapilare și venule. În stază, care persistă mult timp, se dezvoltă agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboză, microhemoragii, tulburări metabolice hipoxice și acidotice, leziuni celulare hipoxice, distrofie și necroză.

Rolul biologic al hiperemiei venoase, prestazei și stazei constă în formarea condițiilor necesare pentru emigrarea și acumularea în focarul inflamator a substanțelor biologic active și a celulelor sanguine. Concomitent, staza sanguină și limfatică reduce drenajul pe cale hematogenă și limfogenă, izolând astfel focarul inflamator și împiedicând generalizarea acestuia. Consecințele negative constau în tulburări ale metabolismului tisular (hipoxie, hiponutriție, hipoenergogeneză etc...) care duc la alterări suplimentare.

***Agregarea intravasculară a celulelor sanguine*** este declanșată de *tromboxan* (contribuie la agregarea trombocitelor; modificările fizico-chimice ale trombocitelor și eritrocitelor (moleculele de proteine se atașează la suprafața membranei celulare, diminuând sarcina negativă, care este favorizată și de scăderea raportului albumină/globulină din plasma sanguină); concentrația sanguină; hemodinamica lentă. Astfel, modificarea proprietăților reologice ale sângelui va afecta și mai mult microcirculația. Tromboza intravasculară este favorizată de agregarea intravasculară a eritrocitelor și este inițiată de agregarea trombocitară și activarea factorului Hageman sau de activarea complementului. Consecințele trombozei sunt tulburări ireversibile ale circulației (stază) cu efecte metabolice și trofice, care duc la necroza tisulară a țesutului implicat.

***Răspunsurile vaselor limfatice***

Deși în discuția noastră despre inflamație se pune accentul pe reacțiile vaselor de sânge, vasele limfatice participă și ele la răspuns. Sistemul limfatic și al ganglionilor limfatici filtrează și reglează fluidele extravasculare. Reamintim că limfaticele drenează în mod normal mica cantitate de lichid extravascular care s-a infiltrat din capilare. În inflamație, fluxul limfatic este crescut și ajută la drenarea lichidului edematic care se acumulează din cauza permeabilității vasculare crescute. În afară de lichid, leucocitele și resturile celulare, precum și microbii, pot ajunge în limfă. Vasele limfatice, la fel ca vasele de sânge, proliferează în timpul reacțiilor inflamatorii pentru a face față sarcinii crescute. Limfaticele

pot deveni inflamate secundar (*limfangită*), la fel ca și ganglionii limfatici drenanți (*limfadenită*). Ganglionii limfatici inflamați sunt adesea măriți din cauza hiperplaziei foliculilor limfoizi și a numărului crescut de limfocite și macrofage. Această constelație de modificări patologice este denumită *limfadenită reactivă* sau *inflamatorie*. Pentru clinicieni, prezența dungilor roșii lângă o rană cutanată este un semn revelator al unei infecții în rană. Aceste dungi urmează cursul canalelor limfatice și reprezintă un diagnostic de limfangită; ele pot fi însoțite de o mărire dureroasă a ganglionilor limfatici drenanți, ceea ce indică o limfadenită.

Efectele finale ale reacțiilor vasculare sunt acumularea în focarul inflamator de celule mezenchimale cu funcții protectoare, trofice și reparatorii, localizarea procesului inflamator și scăderea riscului de diseminare a factorului patogen.

**Exudare în focarul inflamator**

**Exudarea** (*edemul inflamator*) reprezintă extravazarea lichidului intravascular în spațiul interstițial sau în cavitățile seroase ale organismului.

Factorii de extravazare sunt multipli:

1. Creșterea presiunii hidrostatice a sângelui în capilare, postcapilare și venule ca urmare a hiperemiei venoase și a stazei, ceea ce duce la intensificarea procesului de filtrare în segmentul proximal

a vaselor metabolice și, în același timp, limitează reabsorbția (intravazarea) lichidului interstițial în unitatea microcirculatorie distală; în cazul stazei limfatice, rezultatul final este retenția excesului de lichid în spațiul interstițial (edem);

2. Permeabilitatea crescută a peretelui vascular, care determină trecerea pasivă și transportul transendotelial al lichidului prin pinocitoză și formarea veziculelor, extravazarea substanțelor macromoleculare și transportul concomitent al apei;

3. Creșterea presiunii oncotice în spațiul interstițial creată de proteinele care vin aici din vasele de sânge și fragmentarea substanțelor polimerice;

4. Creșterea presiunii osmotice în spațiul interstițial ca urmare a creșterii concentrației de substanțe micromoleculare în lichidul interstițial;

5. Creșterea proprietăților hidrofile ale coloizilor intercelulari (în special ale glucosaminoglicanilor) ca urmare a acidozei tisulare, care duce la acumularea excesivă de apă.

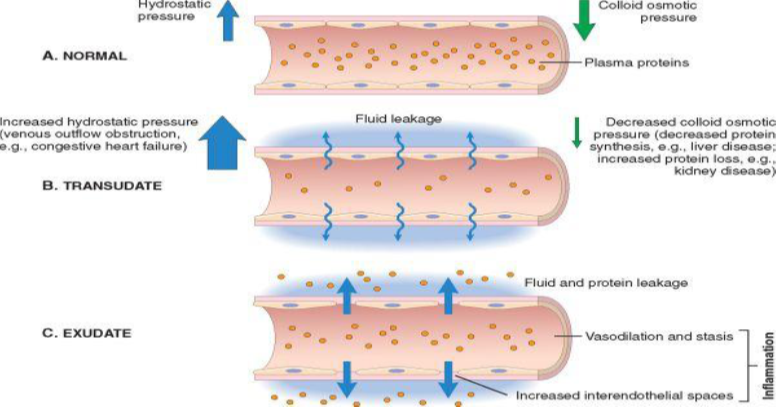
Compoziția exudatului depinde de specificitatea factorului flogogen și de gradul de afectare a peretelui vascular. Astfel, chiar și în condiții fiziologice normale, la nivelul vaselor metabolice există filtrare a lichidului intravascular (extravazare) și reabsorbție a lichidului interstițial (intravazare); dar trebuie menționat că, în condiții fiziologice, filtrarea lichidului intravascular prevalează ușor reabsorbția, diferența de volum reprezentând limfa, care circulă prin vasele limfatice. În hiperemia venoasă simplă (neinflamatorie) există o predominare considerabilă a filtrării asupra reabsorbției - *transudarea*, fără leziuni grave ale vaselor, astfel încât compoziția transudatului rămâne aproape aceeași cu cea a lichidului interstițial format în condiții normale.

În hiperemia inflamatorie, compoziția lichidului filtrat, numit *exudat*, este diferită de compoziția transudatului:

- conține mai mult de 2% proteine, acestea având greutate moleculară mare (globulină, fibrinogen);

- conține celule (eritrocite, trombocite, leucocite);

- în caz de inflamație infecțioasă, exudatul este septic - conține agenți patogeni și produsele sale vitale (toxine, enzime, antigene).



**Fig. 11. Formarea de transudate și exudate**.

A, presiunea hidrostatică normală (săgeți albastre) este de aproximativ 32 mm Hg la capătul arterial al unui pat capilar și de 12 mm Hg la capătul venos; presiunea osmotică coloidală medie a țesuturilor este de aproximativ 25 mm Hg (săgeți verzi), care este egală cu presiunea capilară medie. Prin urmare, fluxul net de lichid prin patul vascular este aproape nul. B, Un transudat se formează atunci când lichidul se scurge din cauza creșterii presiunii hidrostatice sau a scăderii presiunii osmotice. C, Un exudat se formează în inflamație, deoarece permeabilitatea vasculară crește ca urmare a creșterii spațiilor interendoteliale.

(de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii)

În funcție de compoziția exudatului putem distinge câteva tipuri: exudat seros, fibrinos, hemoragic, purulent, putred.

*Exudatul seros* - conține până la 3% proteine cu greutate moleculară mică (predominant albumine), puține neutrofile, acestea determinându-i proprietățile fizice - vâscozitate scăzută (apoasă), fluidă (curge ușor), aproape transparentă. Este frecvent întâlnit în inflamațiile seroase (peritonită, pericardită, pleurită).

*Inflamația seroasă* este marcată de exudarea lichidului sărac în celule în spațiile create de leziunile celulare sau în cavitățile corpului căptușite de peritoneu, pleură sau pericard. De obicei, lichidul din inflamația seroasă nu este infectat de organisme distructive și nu conține un număr mare de leucocite. În cavitățile corpului, lichidul poate proveni din plasmă (ca urmare a creșterii permeabilității vasculare) sau din secrețiile celulelor mezoteliale (ca urmare a iritației locale); acumularea de lichid în aceste cavități se numește efuziune. (Efuziunile apar, de asemenea, în condiții neinflamatorii, cum ar fi fluxul sanguin redus în insuficiența cardiacă sau nivelurile reduse de proteine plasmatice în unele boli renale și hepatice). Vezicula cutanată rezultată în urma unei arsuri sau a unei infecții virale reprezintă o acumulare de lichid seros în interiorul sau imediat sub epiderma deteriorată a pielii.

*Exudat fibrinos* - conține proteine cu greutate moleculară mare (globuline) și fibrinogen, acesta din urmă fiind transformat în fibrină, care determină coagularea exudatului, are o consistență gelatinoasă, și se fixează pe țesuturi, blocând drenajul (ex: pericardită fibrinoasă adezivă).

*Inflamație fibrinoasă.* Odată cu creșterea permeabilității vasculare, moleculele mari precum fibrinogenul ies din sânge, iar fibrina se formează și se depozitează în spațiul extracelular. Un "exudat fibrinos se dezvoltă atunci când scurgerile vasculare sunt mari sau există un stimul procoagulant local (de exemplu, celule canceroase). Un exudat fibrinos este caracteristic inflamației în mucoasa cavităților corpului, cum ar fi meningele, pericardul și pleura. Histologic, fibrina apare ca o rețea eozinofilică de fire sau, uneori, ca un coagul amorf. Exudatele fibrinoase pot fi dizolvate prin fibrinoliză și eliminate de macrofage. În cazul în care fibrina nu este eliminată, aceasta poate stimula în timp înmulțirea fibroblastelor și a vaselor de sânge și poate duce astfel la cicatrizare. Transformarea exudatului fibrinos în țesut cicatricial (organizare) în interiorul sacului pericardic duce la îngroșarea fibroasă opacă a pericardului și epicardului în zona de exudare și, dacă fibroza este extinsă, la obliterarea spațiului pericardic.

*Exudat hemoragic* - apare ca urmare a creșterii permeabilității vaselor, conține eritrocite care au părăsit vasele prin diapedeză, dând aspectul caracteristic al acestui tip de exudat.

*Exudat purulent* - conține o cantitate mare de neutrofile moarte și degenerate, care au realizat fagocitoza (corpuri purulente) și o cantitate mare de microorganisme moarte și vii și produsele activității lor vitale (exotoxine, endotoxine, antigene), produse ale leziunilor țesutului propriu (enzime lizozomale, K+, H+).

**Inflamație purulentă (supurativă)**. **Abces.** Inflamația purulentă se caracterizează prin producerea de puroi, un exudat format din neutrofile, resturi lichefiate de celule necrotice și lichid de edem. Cea mai frecventă cauză a inflamației purulente (denumită și supurativă) este infecția cu bacterii care provoacă necroză tisulară lichefiantă, cum ar fi stafilococii; acești agenți patogeni sunt denumiți bacterii piogenice (producătoare de puroi). Un exemplu comun de inflamație acută supurativă este apendicita acută. Abcesele sunt colecții localizate de țesut inflamator purulent cauzate de supurația îngropată într-un țesut, un organ sau un spațiu congestionat. Acestea sunt produse prin însămânțarea bacteriilor piogenice într-un țesut. Abcesele au o regiune centrală care apare ca o masă de leucocite necrotice și celule tisulare. Există, de obicei, o zonă de neutrofile conservate în jurul acestui focar necrotic, iar în afara acestei regiuni poate exista dilatare vasculară și proliferare parenchimatoasă și fibroblastică, indicând inflamație cronică și reparare. În timp, abcesul poate fi izolat și, în cele din urmă, înlocuit de țesut conjunctiv.

Rolul biologic al exudatului nu este univoc: pe de o parte, acesta conține mediatori inflamatori, care mențin inflamația, factori de protecție specifici și nespecifici (anticorpi, fagocite, limfocite sensibilizate, complement, lizozim), iar pe de altă parte, exudatul conține enzime proteolitice, fragmente de complement activat, factor Hageman, toate acestea cauzând alterarea secundară a țesuturilor.

**REACȚIILE LEUCOCITELOR ÎN INFLAMAȚIE**

După cum s-a menționat anterior, o funcție critică a inflamației este de a aduce leucocitele la locul leziunii și de a activa leucocitele pentru a elimina agenții ofensatori. Cele mai importante leucocite în reacțiile inflamatorii tipice sunt cele capabile de fagocitoză, și anume *neutrofilele* și *macrofagele*. Aceste leucocite ingerează și ucid bacteriile și alți microbi și elimină țesutul necrotic și substanțele străine. Leucocitele produc, de asemenea, factori de creștere care ajută la reparare. Un preț care se plătește pentru puterea defensivă a leucocitelor este că, atunci când sunt puternic activate, acestea pot induce leziuni tisulare și pot prelungi inflamația, deoarece produsele leucocitare care distrug microbii și țesuturile necrotice pot leza și țesuturile gazdă normale.

Procesele care implică leucocitele în inflamație constau în: recrutarea lor din sânge în țesuturile extravasculare, recunoașterea microbilor și a țesuturilor necrotice și îndepărtarea agentului ofensator.

**Recrutarea leucocitelor la locurile de infecție și leziune**

Călătoria leucocitelor de la lumenul vasului la țesutul interstițial, denumită extravazare, poate fi împărțită în următoarele etape:

1. În lumen: marginalizare, rostogolire și aderență la endoteliu. În starea sa normală, neactivată, endoteliul vascular nu leagă celulele circulante și nu le împiedică trecerea. În inflamație, endoteliul este activat și poate lega leucocitele, ca un preludiu al ieșirii lor din vasele de sânge.

2. Migrația prin endoteliu și peretele vascular

3. Migrația în țesuturi către un stimul chemotactic

|  |
| --- |
|  |

**Fig. 12**. **Procesul în mai multe etape al migrației leucocitelor prin vasele de sânge, prezentat aici pentru neutrofile**. Leucocitele mai întâi se rostogolesc, apoi se activează și aderă la endoteliu, apoi transmigrează prin endoteliu, străpung membrana bazală și migrează spre chemoattractanții proveniți din sursa leziunii. Diferite molecule joacă roluri predominante în diferite etape ale acestui proces - selecteinelor în rostogolire; chemokinelor (de obicei legate de proteoglicani) în activarea neutrofilelor pentru a crește aviditatea integrinelor; integrinelor în aderența fermă; și CD31 (PECAM-1) în transmigrație. Neutrofilele exprimă niveluri scăzute de L-selectină; ele se leagă de celulele endoteliale predominant prin intermediul P- și E-selectinelor. ICAM-1, molecula de adeziune intercelulară 1; TNF, factorul de necroză tumorală.

(din Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii).

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |

**Aderarea leucocitelor la endoteliu**.

În fluxul sanguin normal din venule, celulele roșii sunt limitate la o coloană axială centrală, deplasând leucocitele spre peretele vasului. Deoarece fluxul sanguin încetinește la începutul inflamației (stază), condițiile hemodinamice se schimbă (stresul de forfecare al peretelui scade) și mai multe leucocite își asumă o poziție periferică de-a lungul suprafeței endoteliale. Acest proces de redistribuire a leucocitelor se numește *marginare*. Ulterior, leucocite individuale și apoi rânduri de leucocite aderă tranzitoriu la endoteliu, se detașează și

se leagă din nou, rostogolindu-se astfel pe peretele vasului. În cele din urmă, celulele se opresc într-un punct în care aderă ferm (asemănător unor pietricele peste care trece un pârâu fără să le deranjeze).

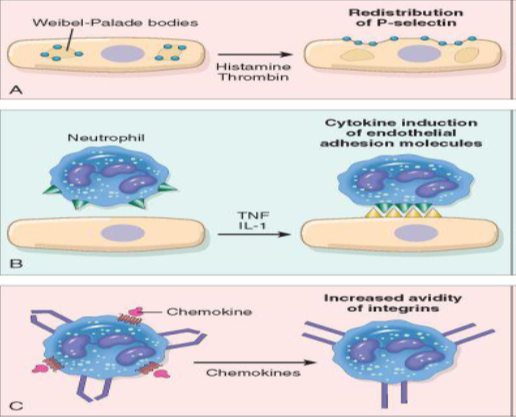
Aderarea leucocitelor la celulele endoteliale este mediată de molecule de adeziune complementare pe cele două tipuri de celule, a căror expresie este intensificată de proteine secretate numite citokine.citokinele sunt secretate de celulele din țesuturi ca răspuns la microbi și la alți agenți nocivi, asigurând astfel recrutarea leucocitelor în țesuturile în care sunt prezenți acești stimuli. Interacțiunile inițiale de rulare sunt mediate de o familie de proteine numite *selectine*. Există trei tipuri de selectine: una exprimată pe leucocite (*L-selectină*), una pe endoteliu (*E-selectină*) și una în trombocite și pe endoteliu (*P-selectină*). Liganzii selectinelor sunt oligozaharide sialiate legate de coloane glicoproteice de tip mucină. Expresia selectinelor și a liganzilor lor este reglată de citokinele produse ca răspuns la infecții și leziuni. Macrofagele tisulare, mastocitele și celulele endoteliale care întâlnesc microbi și țesuturi moarte răspund prin secreția mai multor citokine, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina-1 (IL-1) și chemokine (*citokine chemoattractante*). TNF și IL-1 acționează asupra celulelor endoteliale ale venulelor post-capilare adiacente infecției și induc expresia coordonată a numeroase molecule de adeziune . În 1 până la 2 ore, celulele endoteliale încep să exprime E-selectina și liganzii pentru L-selectină. Alți mediatori, precum histamina, trombina și factorul de activare plachetară (PAF), stimulează redistribuirea P-selectinei din depozitele sale intracelulare normale din granulele celulelor endoteliale (numite *corpuri Weibel-Palade*) la suprafața celulară. Leucocitele exprimă L-selectina la vârfurile microvililor lor și exprimă, de asemenea, liganzi pentru E- și P-selectinele, care se leagă de moleculele complementare de pe celulele endoteliale. Acestea sunt interacțiuni cu afinitate scăzută, cu o rată de dezactivare rapidă, și sunt ușor perturbate de fluxul sanguin. Ca urmare, leucocitele legate se leagă, se desprind și se leagă din nou, începând astfel să se rostogolească de-a lungul suprafeței endoteliale.

**Tab.4. Molecule de adeziune endotelial-leucocitare**

(De la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii)

| **Molecula endotelială** | **Molecula leucocitelor** | **Rol major** |
| --- | --- | --- |
| P-selectină | Proteine sialil-Lewis X-modificate | Rularea (neutrofile, monocite, limfocite T) |
| E-selectină | Proteine sialil-Lewis X-modificate | Rularea și adeziunea (neutrofile, monocite, limfocite T) |
| GlyCam-1, CD34 | L-selectină[\*] | Rularea (neutrofile, monocite) |
| ICAM-1 (familia imunoglobulinelor) | Integrine CD11/CD18 (β2 ) (LFA-1, Mac-1) | Aderare, oprire, transmigrație (neutrofile, monocite, limfocite) |
| VCAM-1 (familia imunoglobulinelor) | VLA-4 (β1 ) integrină | Adeziune (eozinofile, monocite, limfocite) |

\*L-selectina este exprimată slab pe neutrofile. Este implicată în legarea limfocitelor T circulante la venulele endoteliale înalte din ganglionii limfatici și țesuturile limfoide mucoase și în "homing" ulterior al limfocitelor către aceste țesuturi.



**Fig. 13**. **Reglarea expresiei moleculelor de adeziune endoteliale și leucocitare**.

A, Redistribuirea P-selectinei din depozitele intracelulare la suprafața celulară. B, creșterea expresiei de suprafață a selectinelor și a liganzilor pentru integrine în urma activării endoteliului cu citokine. C, creșterea avidității de legare a integrinelor indusă de chemokine. Gruparea integrinelor contribuie la creșterea avidității lor de legare (nu este prezentată). IL-1, interleukină-1; TNF, factor de necroză tumorală. (de la Robbins și Cotran; Pathologic basis of disease)

Aceste interacțiuni slabe de rostogolire încetinesc leucocitele și le dau posibilitatea de a se lipi mai ferm de endoteliu. Adeziunea fermă este mediată de o familie de proteine heterodimerice de suprafață ale leucocitelor, numite integrine. TNF și IL-1 induc expresia endotelială a liganzilor pentru integrine, în principal molecula de adeziune celulară vasculară 1 (VCAM-1, ligandul pentru integrina VLA-4) și molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1, ligandul pentru integrinele LFA-1 și Mac-1). Leucocitele exprimă în mod normal integrinele într-o stare de afinitate scăzută. În același timp, chemokinele produse la locul leziunii intră în vasul de sânge, se leagă de proteoglicanii celulelor endoteliale și sunt prezente în concentrații ridicate pe suprafața endotelială. Aceste chemokine se leagă și activează leucocitele care rulează. Una dintre consecințele activării este transformarea integrinelor VLA-4 și LFA-1 de pe leucocite într-o stare de mare afinitate. Combinația dintre expresia indusă de citokine a liganzilor integrinelor pe endoteliu și activarea integrinelor pe leucocite are ca rezultat fixarea fermă mediată de integrine a leucocitelor pe endoteliu la locul inflamației. Leucocitele nu se mai rostogolesc, citoscheletul lor se reorganizează și se răspândesc pe suprafața endotelială.

**Selectine și integrine: molecule de adeziune implicate în răspunsul inflamator**

Adeziunea specifică (nealeatorie) a celulelor la alte celule sau la matrici extracelulare este o componentă de bază a migrației și recunoașterii celulare și stă la baza multor procese biologice, inclusiv embriogeneza, repararea țesuturilor și răspunsurile imune și inflamatorii. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că au evoluat multe gene diferite care codifică proteine cu funcții adezive specifice. Două familii de proteine adezive care sunt deosebit de importante în inflamație sunt selectinele și integrinele.

**Selectine**

Selectinele sunt o familie de trei proteine strâns înrudite care diferă în ceea ce privește distribuția lor celulară, dar toate funcționează în adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale. Toate selectinele sunt glicoproteine transmembranare cu lanț unic, cu o terminație amino înrudită cu proteinele de legare a carbohidraților cunoscute sub denumirea de lectine de tip C. Ca și alte lectine de tip C, legarea ligandului de către selectine este dependentă de calciu (de unde și denumirea de tip C). Legătura selectinelor la liganzii lor are o rată de activare rapidă, dar are și o rată de dezactivare rapidă și are o afinitate scăzută; această proprietate permite selectinelor să medieze atașarea inițială și rostogolirea ulterioară a leucocitelor pe endoteliu în fața sângelui care curge.

L-selectina, sau CD62L, este exprimată pe limfocite și alte leucocite. Acesta servește ca receptor de homing pentru limfocite pentru a intra în ganglionii limfatici prin legarea la venulele endoteliale înalte (HEV). De asemenea, servește la legarea neutrofilelor de celulele endoteliale activate de citokine la locurile de inflamație. L-selectina este localizată pe vârfurile proiecțiile microvillus ale leucocitelor, facilitând interacțiunea sa cu liganzii de pe endoteliu. Cel puțin trei liganzi ai celulelor endoteliale se pot lega de L-selectină - molecula de adeziune celulară purtătoare de glican-1 (GlyCAM-1), un proteoglican secretat care se găsește pe VHE ale ganglionilor limfatici; molecula de adeziune celulară a adresinei mucoase-1 (MadCAM-1), exprimată pe celulele endoteliale din țesuturile limfoide asociate intestinului; și CD34, un proteoglican pe celulele endoteliale (și celulele măduvei osoase). Coloanele proteice ale tuturor acestor liganzi sunt modificate prin carbohidrați specifici, care sunt moleculele recunoscute efectiv de selectină.

E-selectina sau CD62E, cunoscută anterior ca molecula de adeziune a leucocitelor endoteliale-1 (ELAM-1), este exprimată numai pe celulele endoteliale activate de citokine, de unde și denumirea E-selectine. E-selectina recunoaște grupe complexe de carbohidrați sialiați din familia Lewis X sau Lewis A, care se găsesc pe diverse proteine de suprafață ale granulocitelor, monocitelor și celulelor T efectoare și de memorie activate anterior. E-selectina este importantă în localizarea celulelor T efectoare și de memorie în anumite locuri periferice de inflamație, în special în piele. Expresia E-selectinei în celulele endoteliale este o caracteristică a inflamației acute mediate de citokine, iar anticorpii împotriva E-selectinei pot bloca acumularea leucocitelor *in vivo*.

P-selectina (CD62P) a fost identificată pentru prima dată în granulele secretoare ale trombocitelor, de unde și denumirea P. De atunci, a fost găsită în granulele secretoare ale celulelor endoteliale, numite corpuri Weibel-Palade. Atunci când celulele endoteliale sau trombocitele sunt stimulate, P-selectina este translocată în câteva minute la suprafața celulară. Când ajunge la suprafața celulară, P-selectina mediază legarea neutrofilelor, a limfocitelor T și a monocitelor. Liganzii carbohidrați complecși recunoscuți de P-selectină par similari cu cei recunoscuți de E-selectină.

Rolurile fiziologice esențiale ale selectinelor au fost întărite de studiile efectuate pe șoareci knockout genetic. Șoarecii lipsiți de L-selectină au ganglioni limfatici mici, slab formați, cu puține celule T. Șoarecii cărora le lipsește fie E-selectina, fie P-selectina au doar defecte ușoare în recrutarea leucocitelor, ceea ce sugerează că aceste două molecule sunt redundante din punct de vedere funcțional. Șoarecii dublu knock-out cărora le lipsesc atât Eselectina, cât și P-selectina au o recrutare a leucocitelor semnificativ afectată și o susceptibilitate crescută la infecții. Oamenii cărora le lipsește una dintre enzimele necesare pentru exprimarea liganzilor glucidici pentru E-selectină și P-selectină pe neutrofile au probleme similare, rezultând un sindrom numit deficit de adeziune leucocitară-2 (LAD-2).

**Integrinele**

Superfamilia integrinelor este formată din aproximativ 30 de proteine structural omoloage care promovează interacțiunile celulă-celulă sau celulă-matrice. Denumirea acestei familii de proteine derivă din ipoteza că acestea coordonează (adică "integrează") semnalele de la liganzii extracelulari cu motilitatea dependentă de citoschelet, schimbarea formei și răspunsurile fagocitare.

Toate integrinele sunt proteine heterodimerice de suprafață celulară compuse din două lanțuri polipeptidice legate necovalent, a și b. Domeniile extracelulare ale celor două lanțuri se leagă de diverși liganzi, inclusiv glicoproteine ale matricei extracelulare, componente activate ale complementului și proteine de pe suprafața altor celule. Mai multe integrine se leagă de secvențele Arg-Gly-Asp (RGD) din moleculele de fibronectină și vitronectină. Domeniile citoplasmatice ale integrinelor interacționează cu componentele citoscheletului (inclusiv vinculina, talina, actina, a-actinina și tropomiozina).

Trei subfamilii de integrine au fost definite inițial pe baza celor trei subunități b utilizate pentru a forma heterodimerii. Mai recent, au fost identificate cinci lanțuri b suplimentare.

Integrinele care conțin b1 sunt, de asemenea, numite molecule VLA, cu referire la moleculele de "activare foarte târzie", deoarece a 1b1 și a 2b1 au fost exprimate pentru prima dată pe celulele T la 2 până la 4 săptămâni după stimularea repetitivă in vitro. De fapt, alte integrine VLA sunt exprimate constitutiv pe unele leucocite și induse rapid pe altele. Integrinele b1 sunt denumite și CD49a-hCD29,

CD49a-h se referă la diferite lanțuri a (a1-8) și CD29 se referă la subunitatea b1 comună. Majoritatea integrinelor b1 sunt larg exprimate pe leucocite și alte celule și mediază atașarea celulelor la matricele extracelulare. VLA-4 (a4 b1 ) este exprimată numai pe leucocite și poate media atașarea acestor celule la endoteliu prin interacțiunea cu molecula de adeziune celulară vasculară-1 (VCAM-1). VLA-4 este una dintre principalele proteine de suprafață care mediază homing-ul limfocitelor către endoteliu în locurile periferice ale inflamației.

Integrinele b2 sunt denumite și CD11a-cCD18 sau familia LFA-1 (leukocyte function-associated antigen-1), CD11a-c referindu-se la diferite lanțuri a și CD18 la subunitatea b2 comună.

LFA-1 (CD11aCD18) joacă un rol important în adeziunea limfocitelor și a altor leucocite cu alte celule, cum ar fi celulele prezentatoare de antigen și endoteliul vascular. Alți membri ai familiei includ CD11bCD18 (Mac-1 sau CR3) și CD11cCD18 (p150,95 sau CR4), care mediază atașarea leucocitelor la celulele endoteliale și extravazarea ulterioară.

CD11bCD18 funcționează, de asemenea, ca receptor al fibrinogenului și ca receptor al complementului pe celulele fagocitare, legând particulele opsonizate cu un produs secundar al activării complementului numit fragment C3b inactivat (iC3b).

Celelalte integrine sunt exprimate pe plachete și alte tipuri de celule și se leagă de proteinele matricei extracelulare, precum și de proteinele implicate în coagulare.

**Migrația leucocitelor prin endoteliu**.

Următorul pas în procesul de recrutare a leucocitelor este migrarea leucocitelor prin endoteliu, numită *transmigrație* sau *diapedeză*. Transmigrarea leucocitelor are loc în principal în venulele post-capilare. Chimiokinele acționează asupra leucocitelor aderente și stimulează celulele să migreze prin spațiile interendoteliale spre gradientul de concentrație chimică, adică spre locul leziunii sau infecției unde sunt produse chimiokinele. Mai multe molecule de adeziune prezente în joncțiunile intercelulare dintre celulele endoteliale sunt implicate în migrarea leucocitelor. Aceste molecule includ un membru al superfamiliei imunoglobulinelor numit PECAM-1 (*molecula de adeziune a celulelor endoteliale plachetare*) sau CD31 și mai multe molecule de adeziune joncțională. După traversarea endoteliului, leucocitele străpung membrana bazală, probabil prin secreția de colagenaze, și intră în țesutul extravascular. Celulele migrează apoi spre gradientul chemotactic creat de chemokine și se acumulează în zona extravasculară. În țesutul conjunctiv, leucocitele sunt capabile să adere la matricea extracelulară în virtutea integrinelor și a legării CD44 la proteinele matricei. Astfel, leucocitele sunt reținute la locul unde este nevoie de ele.

**Chemotaxia leucocitelor**.

După ieșirea din circulație, leucocitele emigrează în țesuturi spre locul leziunii printr-un proces numit *chemotaxie,* care este definit ca locomoție orientată de-a lungul unui gradient chimic. Atât substanțele exogene, cât și cele endogene pot acționa ca *chemoattractanți*. Cei mai comuni agenți exogeni sunt produsele bacteriene, inclusiv peptidele care posedă un aminoacid terminal *N-formilmetionină*, și unele lipide (agenți *chemoatractivi exogeni*). *Chemoattractanții endogeni* includ mai mulți mediatori chimici: (1) *citokine*, în special cele din familia chemokinelor (de exemplu, IL-8); (2) componente ale

sistemul complementului, în special *C5a* ; și (3) metaboliți ai acidului arahidonic (AA), în special *leucotrien B4* (LTB4 ). Toți acești agenți chemotactici se leagă de *receptorii* specifici *cuplați la proteina G cu șapte transmembrane de* pe suprafața leucocitelor. Semnalele inițiate de acești receptori duc la activarea unor mesageri secundari care cresc calciul citosolic și activează mici guanosin trifosfataze, precum și numeroase kinaze. Aceste semnale induc polimerizarea actinei, rezultând o cantitate crescută de actină polimerizată la marginea anterioară a celulei și localizarea filamentelor de miozină în partea posterioară. Leucocitele se deplasează prin extinderea filopodiilor care trag partea din spate a celulei în direcția de extindere, la fel cum un automobil cu tracțiune față este tras de roțile din față . Rezultatul net este că leucocitele migrează spre stimulul inflamator în direcția gradientului de chemoattractanți produși local.

Natura infiltratului leucocitelor variază în funcție de vârsta răspunsului inflamator și de tipul de stimul. În majoritatea formelor de inflamație acută, neutrofilele predomină în infiltratul inflamator în primele 6 până la 24 de ore și sunt înlocuite de monocite în 24 până la 48 de ore. Mai multe motive explică apariția timpurie a neutrofilelor: acestea sunt mai numeroase în sânge, răspund mai rapid la chemokine și se pot atașa mai ferm la moleculele de adeziune care sunt rapid

induse pe celulele endoteliale, cum ar fi P- și E-selectinele. După pătrunderea în țesuturi, neutrofilele au o durată de viață scurtă; ele suferă apoptoză și dispar după 24 până la 48 de ore. Monocitele nu numai că supraviețuiesc mai mult, dar pot prolifera în țesuturi, devenind astfel populația dominantă în reacțiile inflamatorii cronice. Există, totuși, excepții de la acest model de infiltrare celulară. În anumite infecții, de exemplu, cele produse de bacteria Pseudomonas, infiltratul celular este dominat de neutrofile recrutate continuu timp de mai multe zile; în infecțiile virale, limfocitele pot fi primele celule care sosesc; în unele reacții de hipersensibilitate, eozinofilele pot fi principalul tip de celule.



**Fig. 14. Natura infiltratelor leucocitare în reacțiile inflamatorii**.

Fotomicrografiile sunt reprezentative pentru infiltratele celulare timpurii (neutrofile) (A) și târzii (mononucleare) (B) observate într-o reacție inflamatorie în miocard în urma necrozei ischemice (infarct). Cinetica edemului și a infiltrării celulare (C) sunt aproximative. (de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii)

Înțelegerea moleculară a recrutării și migrației leucocitelor a oferit un număr mare de ținte terapeutice potențiale pentru controlul inflamației dăunătoare. Agenții care blochează TNF, una dintre citokinele majore în recrutarea leucocitelor, sunt printre cele mai de succes produse terapeutice dezvoltate vreodată pentru bolile inflamatorii cronice, iar antagoniștii integrinelor leucocitare (de exemplu, VLA-4), selectinelor și chemokinelor sunt aprobați pentru bolile inflamatorii sau sunt în studii clinice. În mod previzibil, acești antagoniști nu numai că au efectul dorit de a controla inflamația, dar pot compromite capacitatea pacienților tratați de a se apăra împotriva microbilor, care, desigur, este funcția fiziologică a răspunsului inflamator.

**Recunoașterea microbilor și a țesuturilor moarte**

Odată ce leucocitele (neutrofile și monocite) au fost recrutate într-un loc de infecție sau de moarte celulară, acestea trebuie activate pentru a-și îndeplini funcțiile. Răspunsurile leucocitelor constau în două seturi secvențiale de evenimente: (1) recunoașterea agenților nocivi, care transmit semnale care (2) activează leucocitele pentru a ingera și distruge agenții nocivi și pentru a amplifica reacția inflamatorie.

Leucocitele exprimă mai mulți receptori care recunosc stimulii externi și emit semnale de activare.

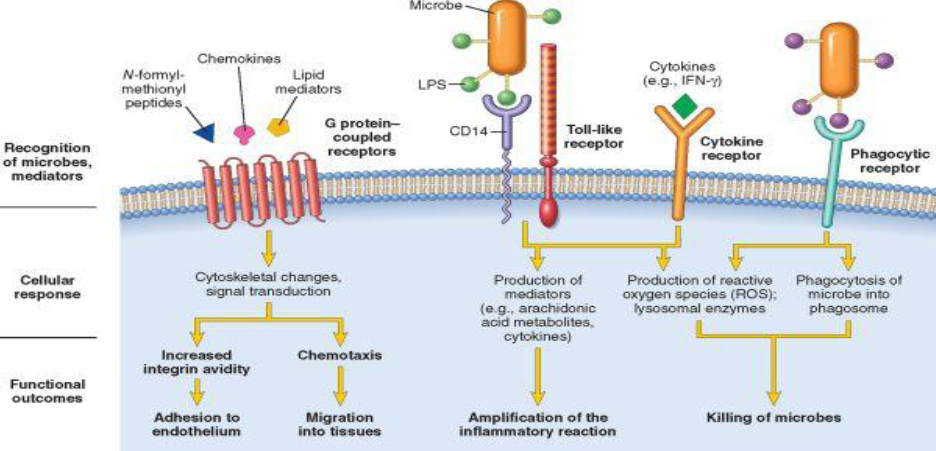
**Receptorii pentru recunoașterea produselor microbiene***:*

***Receptorii Toll-like (TLR*)** recunosc componente ale diferitelor tipuri de microbi. Până în prezent, au fost identificați 10 TLR ai mamiferelor și fiecare pare să fie necesar pentru a răspunde la diferite clase de agenți patogeni infecțioși. Diferiți TLR joacă roluri esențiale în răspunsurile celulare la lipopolizaharida bacteriană (LPS sau endotoxină), la alți proteoglicani și lipide bacteriene și la nucleotide CpG nemetajate, toate acestea fiind abundente în bacterii, precum și la ARN dublu catenar, care este produs de către unii viruși. TLR sunt prezenți pe suprafața celulară și în veziculele endosomale ale leucocitelor (și ale multor alte tipuri de celule), astfel încât sunt capabili să detecteze produse ale microbilor extracelulari și ingerate. Acești receptori funcționează prin intermediul kinazelor asociate receptorilor pentru a stimula producerea de substanțe microbicide și citokine de către leucocite. Diverse alte proteine citoplasmatice din leucocite recunosc peptidele bacteriene și ARN-ul viral.

***Receptorii cuplați la proteina G care se găsesc*** pe neutrofile, macrofage și majoritatea celorlalte tipuri de leucocite recunosc peptidele bacteriene scurte care conțin *reziduuri de N-formilmetionil*. Deoarece toate proteinele bacteriene și puține proteine de mamifere (doar cele sintetizate în mitocondrii) sunt inițiate de N-formilmetionină, acest receptor permite neutrofilelor să detecteze și să răspundă la proteinele bacteriene. Alți receptori cuplați la proteinele G recunosc chemokinele, produsele de descompunere ale complementului cum ar fi C5a, și mediatori lipidici, inclusiv factorul de activare plachetară, prostaglandinele și leucotrienele, toate acestea fiind produse ca răspuns la microbi și leziuni celulare. Legarea liganzilor, cum ar fi produsele microbiene și mediatorii, la receptorii cuplați la proteina G induce migrarea celulelor din sânge prin endoteliu și producerea de substanțe microbicide prin activarea exploziei respiratorii.

***Receptorii pentru opsonine (receptori fagocitici)***: Leucocitele exprimă receptori pentru proteinele care acoperă microbii. Procesul de acoperire a unei particule, cum ar fi un microb, pentru a o direcționa spre ingerare (fagocitoză) se numește *opsonizare*, iar substanțele care fac acest lucru sunt *opsonine*. Aceste substanțe includ anticorpii, proteinele complementului și lectinele. Una dintre cele mai eficiente modalități de îmbunătățire a fagocitozei particulelor este acoperirea particulelor cu anticorpi IgG specifici pentru particule, care sunt apoi recunoscute de receptorul Fcγ de mare afinitate al fagocitelor, denumit *FcγRI.* Componentele sistemului complementului, în special fragmentele proteinei complementului *C3b*, sunt, de asemenea, opsonine puternice, deoarece aceste fragmente se leagă de microbi, iar fagocitele exprimă un receptor, numit *receptor al complementului de tip 1* (CR1), care recunoaște produsele de degradare ale C3. *Lectinele* plasmatice, în principal lectina de legare a mananului, se leagă, de asemenea, de bacterii și le livrează leucocitelor. Legarea particulelor opsonizate de receptorii Fc sau C3b ai leucocitelor promovează fagocitoza particulelor și activează celulele.

***Receptorii pentru citokine***: Leucocitele exprimă receptori pentru citokinele care sunt produse ca răspuns la microbi. Una dintre cele mai importante citokine este *interferonul-γ* (IFN-γ), care este secretat de celulele natural killer care reacționează la microbi și de limfocitele T activate de antigen în timpul răspunsurilor imune adaptative. *IFN-γ* este principala citokină de activare a macrofagilor.



**Fig. 15. Receptorii și răspunsurile leucocitare.**

Diferite clase de receptori de suprafață celulară ai leucocitelor recunosc diferiți stimuli. Receptorii inițiază răspunsuri care mediază funcțiile leucocitelor. Sunt reprezentați doar câțiva receptori (a se vedea textul pentru detalii). IFN-γ, interferon-γ; LPS, lipopolizaharidă (s). (de la Robbins și Cotran; Pathologic basis of disease)

**Înlăturarea agenților care au comis infracțiuni**

Recunoașterea microbilor sau a celulelor moarte de către receptorii descriși mai sus induce mai multe răspunsuri la nivelul leucocitelor care sunt denumite sub denumirea de *activare leucocitară*. Activarea rezultă din căile de semnalizare care sunt declanșate în leucocite, ducând la creșterea Ca citosolic2+ și la activarea unor enzime precum *proteina kinaza C* și *fosfolipaza A2* . Răspunsurile funcționale care sunt cele mai importante pentru distrugerea microbilor și a altor infractori sunt fagocitoza și uciderea intracelulară. Alte câteva reacții ajută la funcțiile defensive ale inflamației și pot contribui la consecințele dăunătoare ale acesteia.

**Fagocitoza**

Fagocitoza implică trei etape secvențiale: (1) recunoașterea și atașarea particulei care urmează să fie ingerată de leucocite; (2) înghițirea acesteia, cu formarea ulterioară a unei vacuole fagocitare; și (3) uciderea sau degradarea materialului ingerat.

* **Recunoașterea și atașarea particulei care urmează să fie ingerată de leucocite**

*Receptorii de mannoză, receptorii scavenger* și *receptorii pentru opsonine au* toți rolul de a lega și de a ingera microbii. Receptorul de mannoză al macrofagului este o lectină care leagă reziduurile terminale de mannoză și fucsoză din glicoproteine și glicolipide. Aceste zaharuri fac parte de obicei din moleculele găsite pe pereții celulari microbieni, în timp ce glicoproteinele și glicolipidele mamiferelor conțin *acid sialic* terminal sau *N-acetilgalactosamină*. Prin urmare, receptorul de mannoză recunoaște microbii și nu celulele gazdă. Receptorii scavenger au fost definiți inițial ca molecule care leagă și mediază endocitoza particulelor de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) oxidate sau acetilate care nu mai pot interacționa cu receptorul LDL convențional. Receptorii scavenger ai macrofagilor leagă o varietate de microbi în plus față de particulele LDL modificate. Integrinele macrofage, în special *Mac-1*, pot, de asemenea, să lege microbii pentru fagocitoză.

Eficiența fagocitozei este mult sporită atunci când microbii sunt opsonizați de proteine specifice (*opsonine*) pentru care fagocitele exprimă receptori cu afinitate ridicată. După cum s-a descris mai sus, principalele opsonine sunt anticorpii IgG, produsul de descompunere C3b al complementului și anumite lectine plasmatice, în special lectina de legare a mananului, toate acestea fiind recunoscute de receptori specifici de pe leucocite.

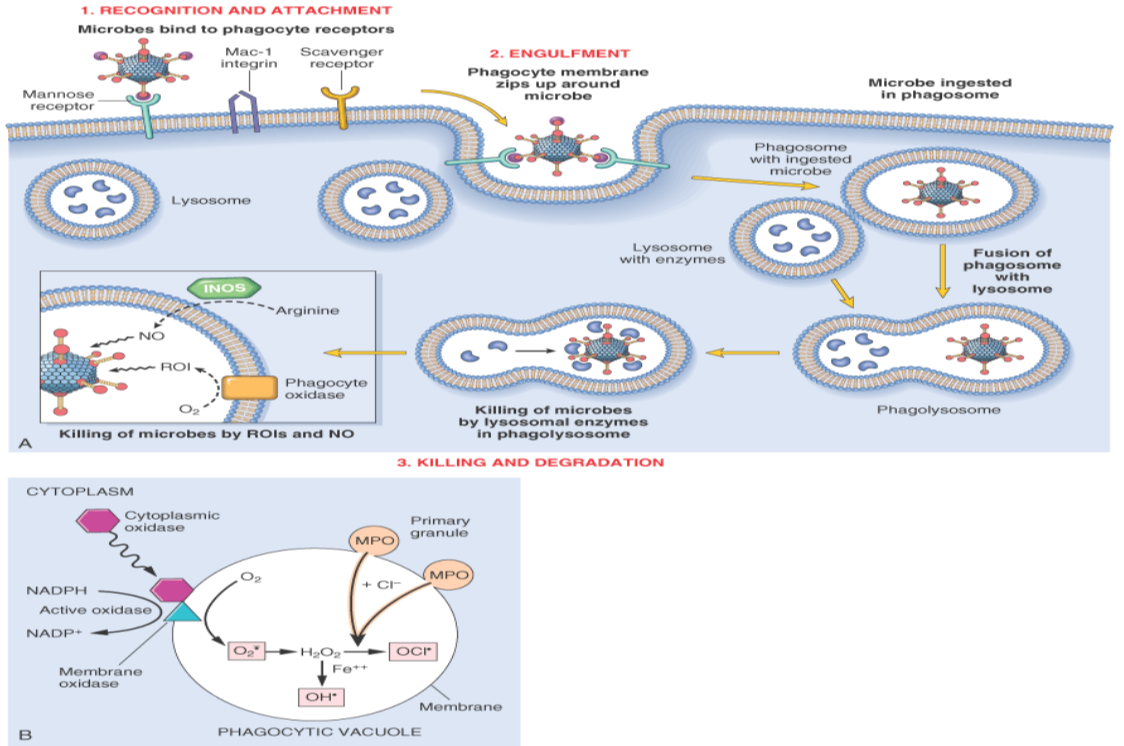
* **Înghițire (înglobare)**

După ce o particulă este legată de receptorii fagocitelor, prelungiri ale citoplasmei (pseudopode) curg în jurul acesteia, iar membrana plasmatică se strânge pentru a forma o veziculă (*fagosom*) care înconjoară particula. Fagosomul fuzionează apoi cu un granule lizozomal, ceea ce duce la evacuarea conținutului granulelor în *fagolizozom*. În timpul acestui proces, fagocitul poate, de asemenea, să elibereze conținutul granulelor în spațiul extracelular. Procesul de fagocitoză este complex și implică integrarea mai multor semnale inițiate de receptori pentru a duce la remodelarea membranei și la modificări ale citoscheletului. Fagocitoza depinde de polimerizarea filamentelor de actină; prin urmare, nu este surprinzător faptul că semnalele care declanșează fagocitoza sunt multe dintre cele care sunt implicate în chemotaxis.

* **Ucidere și degradare**

Etapa finală în eliminarea agenților infecțioși și a celulelor necrotice este uciderea și degradarea acestora în *neutrofile* și *macrofage*, care are loc cel mai eficient după activarea fagocitelor. Uciderea microbilor este realizată în mare parte de *speciile reactive de oxigen* (ROS, denumite și *intermediari reactivi de oxigen*) și de *speciile reactive de azot*, derivate în principal din oxidul nitric (*mecanisme oxigen-dependente*). Generarea de ERO se datorează asamblării și activării rapide a unei oxidaze multicomponente (*NADPH oxidaza*, denumită și *fagocitoxidaza*), care oxidează NADPH (nicotinamidă-adenină dinucleotid fosfat redus) și, în acest proces, reduce oxigenul la *anion superoxid (O2-*). La neutrofile, această reacție oxidativă rapidă este declanșată de semnale de activare și însoțește fagocitoza, fiind denumită *explozie respiratorie*. Oxidaza fagocitară este un complex enzimatic format din cel puțin șapte proteine. În neutrofilele aflate în repaus, diferite componente ale enzimei sunt localizate în membrana plasmatică și în citoplasmă. Ca răspuns la stimuli activatori, componentele proteice citosolice se translocă la membrana fagosomală, unde se asamblează și formează complexul enzimatic funcțional. Astfel, ROS sunt produse în interiorul lizozomului, unde substanțele ingerate sunt segregate, iar organitele proprii celulei sunt protejate de efectele nocive ale ROS. O2- este apoi transformat în peroxid de hidrogen (H2O2)  sub influența SOD (superoxid dismutază), în principal prin dismutare spontană. H2O2 nu este capabil să ucidă eficient microbii prin el însuși. Cu toate acestea, granulele azurofile ale neutrofilelor conțin enzima *mieloperoxidază* (MPO), care, în prezența unui halogen, cum ar fi Cl-, transformă H2O2 *în hipoclorit* (OCl-), (ingredientul activ din înălbitorul de uz casnic). Acesta din urmă este un agent antimicrobian puternic care distruge microbii prin halogenare (în care halogenura este legată covalent de constituenții celulari) sau prin oxidarea proteinelor și a lipidelor (peroxidarea lipidelor). *Sistemul H O22* -MPO-halid este cel mai eficient sistem bactericid al neutrofilelor. H O22 este, de asemenea, transformat în radical hidroxil (-OH), un alt agent distructiv puternic.

NO, produs din arginină prin acțiunea *oxidului nitric sintetază* (NOS), participă, de asemenea, la distrugerea microbilor. NO reacționează cu superoxidul (O2- ) pentru a genera radicalul liber foarte reactiv *peroxinitrit (ONOO-*). Acești radicali liberi derivați din oxigen și azot atacă și deteriorează lipidele, proteinele și acizii nucleici ai microbilor, la fel cum fac cu macromoleculele gazdei. Speciile reactive de oxigen și azot au acțiuni care se suprapun.



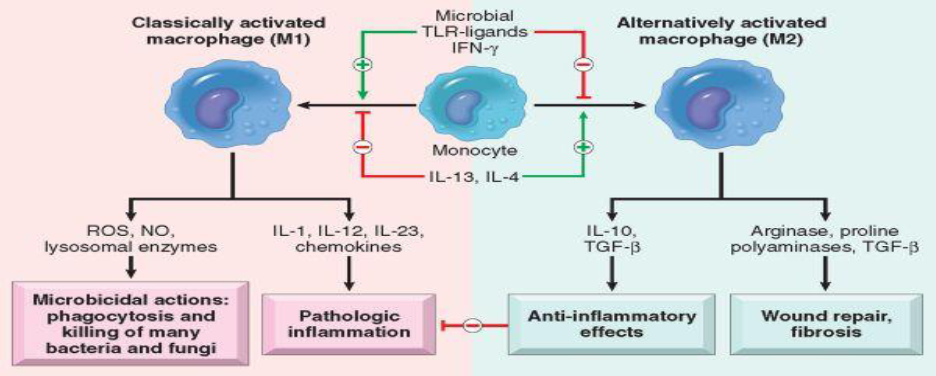
**Fig. 16. Fagocitoza și distrugerea intracelulară a microbilor.**

Fagocitoza unei particule (de exemplu, o bacterie) implică legarea la receptorii de pe membrana leucocitelor, înghițirea și fuziunea lizozomilor cu vacuolele fagocitare. Aceasta este urmată de distrugerea particulelor ingerate în cadrul fagolizozomilor de către enzimele lizozomale și de speciile reactive de oxigen și azot. Produsele microbicide generate de superoxid ( O2 -) sunt hipocloritul (HOCl-) și radicalul hidroxil (-OH), iar de oxidul nitric (NO) este peroxinitritul (OONO-). În timpul fagocitozei, conținutul granulelor poate fi eliberat în țesuturile extracelulare (nu este prezentat). MPO, mieloperoxidază; iNOS, NO sintază inductibilă. (de la Robbins și Cotran; Pathologic basis of disease)

Uciderea microbilor poate avea loc și prin acțiunea altor substanțe din granulele leucocitare (*mecanism oxigen-indipendent*). Granulele neutrofile conțin multe enzime, cum ar fi *elastazele,* care contribuie la uciderea microbilor. Alte conținuturi microbicide ale granulelor includ *defensinele,* peptide cationice bogate în arginină din granule, care sunt toxice pentru microbi; catelicidinele, proteine antimicrobiene care se găsesc în neutrofile și în alte celule; *lizozima*, care hidrolizează legătura acid muramic-N-acetilglucosamină, se găsește în învelișul glucopeptidic al tuturor bacteriilor; *lactoferrina*, o proteină de legare a fierului prezentă în granule specifice; *proteina bazică majoră*, o proteină cationică a eozinofilelor, care are o activitate bactericidă limitată dar este citotoxică pentru mulți paraziți; și *proteina bactericidă/de creștere a permeabilității*, care leagă endotoxina bacteriană și se consideră a fi importantă în apărarea împotriva unor bacterii gram-negative.

**Alte răspunsuri funcționale ale leucocitelor activate**

În plus față de eliminarea microbilor și a celulelor moarte, leucocitele activate joacă alte câteva roluri în apărarea gazdei. În mod important, aceste celule, în special macrofagele, produc o serie de factori de creștere care stimulează proliferarea celulelor endoteliale și a fibroblastelor și sinteza colagenului, precum și enzime care remodelează țesuturile conjunctive. Aceste produse conduc la procesul de reparare după lezarea țesuturilor. Un concept emergent este acela că macrofagele pot fi activate pentru a îndeplini diferite funcții - macrofagele "activate clasic" răspund la produsele microbiene și la citokinele celulelor T, cum ar fi IFN-γ, și au o puternică activitate microbicidă, în timp ce macrofagele "activate alternativ" răspund la citokine cum ar fi IL-4 și IL-13 (de obicei, produsele subsetului TH2 al celulelor T) și sunt implicate în principal în repararea țesuturilor și fibroză. Diferiți stimuli activează leucocitele pentru a secreta mediatori ai inflamației, precum și inhibitori ai răspunsului inflamator, servind astfel atât la amplificarea, cât și la controlul reacției. Aceasta poate fi o altă distincție între macrofagele activate clasic și alternativ - primele declanșează inflamația, iar cele din urmă au rolul de a limita reacțiile inflamatorii.



**Fig. 17. Subseturi de macrofage activate**. (de la Robbins și Cotran; Bazele patologice ale bolii)

Diferiți stimuli activează monocitele/macrofagele pentru a se dezvolta în populații distincte din punct de vedere funcțional. Macrofagele activate clasic sunt induse de produse microbiene și citokine, în special IFN-γ, și sunt microbicide și implicate în inflamația potențial dăunătoare. Macrofagele activate alternativ sunt induse de alte citokine și ca răspuns la helminți (nu se arată) și sunt importante în repararea țesuturilor și în rezolvarea inflamației (și pot juca un rol în apărarea împotriva paraziților helmintici, de asemenea nu se arată).

**Eliberarea de produse leucocitare și leziuni tisulare mediate de leucocite**

Leucocitele sunt cauze importante de leziune a celulelor și țesuturilor normale în mai multe circumstanțe:

- Ca parte a unei reacții normale de apărare împotriva microbilor infecțioși, atunci când țesuturile adiacente suferă "*daune colaterale*". În unele infecții dificil de eradicat, cum ar fi tuberculoza și anumite boli virale, răspunsul prelungit al gazdei contribuie mai mult la patologie decât microbul în sine.

- Atunci când răspunsul inflamator este direcționat necorespunzător împotriva țesuturilor gazdă, ca în cazul anumitor boli autoimune.

- Atunci când gazda reacționează excesiv la substanțe de mediu de obicei inofensive, ca în cazul bolilor alergice, inclusiv astmul.

În toate aceste situații, mecanismele prin care leucocitele lezează țesuturile normale sunt aceleași cu mecanismele implicate în apărarea antimicrobiană, deoarece, odată ce leucocitele sunt activate, mecanismele lor efectoare nu fac distincție între agresor și gazdă. În timpul activării și fagocitozei,

neutrofilele și macrofagele eliberează produse microbicide și de altă natură nu numai în interiorul fagolizozomului, ci și în spațiul extracelular. Cele mai importante dintre aceste substanțe sunt enzimele lizozomale, prezente în granule, și speciile reactive de oxigen și azot. Aceste substanțe eliberate sunt capabile să lezeze celulele normale și endoteliul vascular, putând astfel amplifica efectele agentului nociv inițial. De fapt, dacă sunt necontrolate sau direcționate în mod necorespunzător împotriva țesuturilor gazdă, infiltratul de leucocite devine el însuși infractorul și, într-adevăr, leziunile tisulare dependente de leucocite stau la baza multor boli umane acute și cronice.

Conținutul granulelor lizozomale este secretat de leucocite în mediul extracelular prin mai multe mecanisme. Secreția controlată a conținutului granulelor este un răspuns normal al leucocitelor activate. Dacă fagocitele întâlnesc materiale care nu pot fi ingerate cu ușurință, cum ar fi complexe imune depuse pe suprafețe plane imobile (de exemplu, membrana bazală glomerulară), incapacitatea leucocitelor de a înconjura și ingera aceste substanțe (fagocitoză frustrată) declanșează o activare puternică și eliberarea unor cantități mari de enzime lizozomale în mediul extracelular. Fagocitoza substanțelor care dăunează membranei, cum ar fi cristalele de urat, poate leza membrana fagolizozomului și duce, de asemenea, la eliberarea conținutului granulelor lizozomale.

**ÎNCETAREA RĂSPUNSULUI INFLAMATOR ACUT**

Este previzibil că un sistem atât de puternic de apărare a gazdei, cu capacitatea sa inerentă de a provoca leziuni tisulare, necesită controale stricte pentru a minimiza daunele. În parte, inflamația scade din simplul motiv că mediatorii inflamației sunt produși în explozii rapide, doar atât timp cât persistă stimulul, au o durată de viață scurtă și sunt degradați după eliberare. Neutrofilele au, de asemenea, o durată de viață scurtă în țesuturi și mor prin apoptoză la câteva ore după ce părăsesc sângele. În plus, pe măsură ce inflamația se dezvoltă, procesul declanșează și o serie de semnale de oprire care servesc la terminarea activă a reacției. Aceste mecanisme active de terminare includ (1) schimbarea tipului de metabolit al acidului arahidonic produs, de la leucotriene proinflamatorii la lipoxine antiinflamatorii; (2) eliberarea de citokine antiinflamatorii, inclusiv *factorul de creștere transformant-β (TGF-β)* și *IL-10*, din macrofage și alte celule; (3) producerea de mediatori lipidici antiinflamatori, denumiți *resolvine* și *proteine*, derivați din acizi grași polinesaturați; și (4) impulsuri neuronale (descărcare colinergică) care inhibă producția de TNF în macrofage.

**Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator**

A treia etapă a procesului inflamator reprezintă proliferarea și recuperarea structurilor lezate prin regenerare. Proliferarea reprezintă înmulțirea și acumularea în focarul inflamator a celulelor de origine mezenchimală. Proliferarea se realizează din mai multe surse celulare. Una dintre sursele celulare sunt celulele stem hematopoietice, care emigrează din fluxul sanguin și dau naștere unui număr mare de monocite, care fagocitează nu numai microorganismele, ci și propriile celule moarte. Celulelor, provenite din proliferarea și diferențierea celulelor stem, li se asociază alte celule care emigrează din vasele de sânge - monocite, limfocite T și B, plasmocite. În același timp, în focarul inflamator proliferează fibroblastele locale, celulele cambiale epiteliale. În focarul inflamator, fibroblastele produc glucozaminoglicani care fac parte din substanța fundamentală, formează fibrele țesutului conjunctiv (colagen, fibre elastice), care ulterior sunt maturizate în fibrocite - astfel, se formează țesutul conjunctiv matur.

Reglarea proliferării este realizată de o substanță specifică numită keilons (glicoproteide cu masa moleculară = 40000, sintetizate de celulele epiteliale mature). Funcția keilonilor este de a inhiba mitoza celulară. Funcționarea sistemului Keilon este caracterizată de un mecanism de autoreglare cu feedback negativ. Dacă alterarea inflamatorie reduce numărul de celule mature din focarul inflamator (deficit de structură), cantitatea sintetizată de keiloni este redusă, astfel încât mitoza este deblocată și este inițiată proliferarea celulară. Pe măsură ce numărul de celule crește, din cauza mitozei, cantitatea de keiloni sintetizați crește proporțional. În timp ce se menține populația normală de celule (homeostazia structurală), keilonii inactivează enzimele care participă la replicarea ADN, inhibând astfel mitoza.

Regenerarea reprezintă procesul de recuperare a structurii lezate în focarul inflamator și este direct proporțională cu volumul distrugerii și cu capacitatea de regenerare a organului afectat. În funcție de aceste condiții, regenerarea poate fi completă sau incompletă.

La organele cu potențial regenerativ ridicat, există o recuperare completă a structurilor lezate (atât structuri specifice, cât și nespecifice) - *regenerare completă*, restituire.

În organele cu capacitate regenerativă redusă și combinată cu distrugeri extinse, recuperarea completă a structurilor lezate cu țesut specific este imposibilă, de aceea defectul structural este acoperit cu țesut conjunctiv nespecific. Acest tip de regenerare se numește - *regenerare incompletă*, substituție, scleroză (vezi fibroză; procese pethologice tisulare).

**Rezultatele inflamației acute**

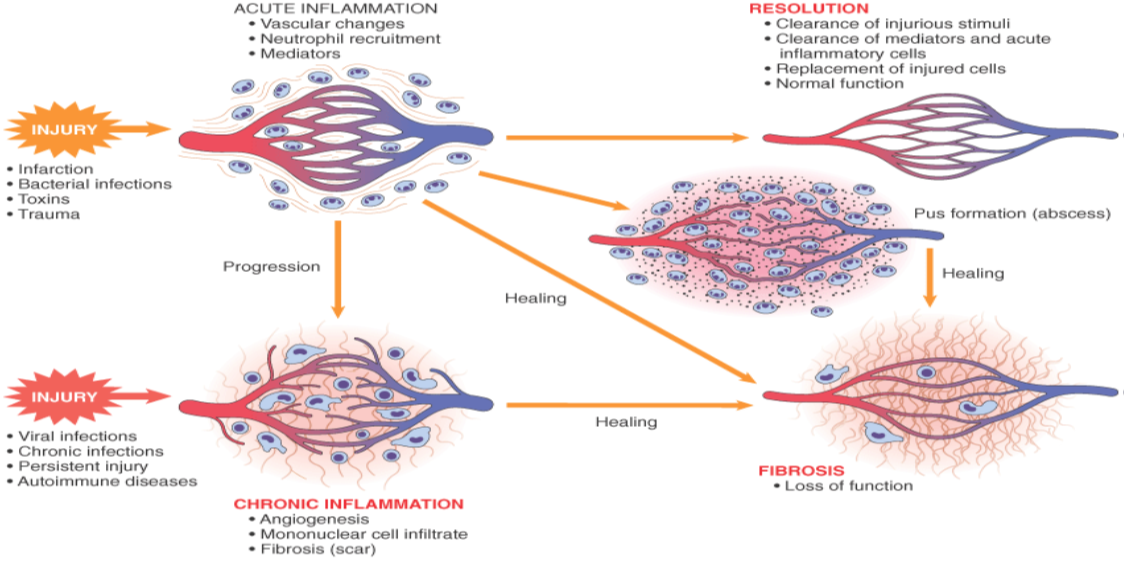
Deși, așa cum ar fi de așteptat, multe variabile pot modifica procesul de bază al inflamației, inclusiv natura și intensitatea leziunii, locul și țesutul afectat, precum și capacitatea de reacție a gazdei, toate reacțiile inflamatorii acute pot avea unul dintre cele trei rezultate :

*- Rezolvarea completă*. Într-o lume perfectă, toate reacțiile inflamatorii, odată ce au reușit să neutralizeze și să elimine stimulul dăunător, ar trebui să se încheie cu revenirea la normal a locului inflamației acute. Aceasta se numește *rezolvare* și este rezultatul obișnuit atunci când leziunea este limitată sau de scurtă durată sau când distrugerea țesutului a fost redusă și celulele parenchimatoase afectate se pot regenera.

Rezolvarea implică îndepărtarea resturilor celulare și a microbilor de către macrofage și resorbția lichidului de edem de către limfatici.

*- Vindecarea prin înlocuirea țesutului conjunctiv (fibroză*). Aceasta apare după o distrugere substanțială a țesutului, atunci când leziunea inflamatorie implică țesuturi care sunt incapabile de regenerare sau atunci când există un exudat abundent de fibrină în țesuturi sau cavități seroase (pleură, peritoneu) care nu pot fi eliminate în mod adecvat. În toate aceste situații, țesutul conjunctiv crește în zona lezată sau exudată, transformând-o într-o masă de țesut fibros - un proces denumit și *organizare.*

*- Progresia răspunsului la inflamația cronică*. Aceasta poate urma inflamației acute sau răspunsul poate fi cronic de la început. Trecerea de la acut la cronic are loc atunci când răspunsul inflamator acut nu poate fi rezolvat, ca urmare fie a persistenței agentului lezant, fie a unor interferențe cu procesul normal de vindecare. De exemplu, infecția bacteriană a plămânului poate începe ca un focar de inflamație acută (pneumonie), dar nerezolvarea acesteia poate duce la o distrugere extinsă a țesuturilor și la formarea unei cavități în care inflamația continuă să ”mocnească”, ducând în cele din urmă la un abces pulmonar cronic. Un alt exemplu de inflamație cronică cu un stimul persistent este ulcerul peptic al duodenului sau stomacului. Ulcerele peptice pot persista luni sau ani și se manifestă prin reacții inflamatorii acute și cronice.



**Fig. 18. Rezultatele inflamației acute: rezoluția, vindecarea prin fibroză sau inflamația cronică.** Sunt enumerate componentele diferitelor reacții și rezultatele lor funcționale.

(de la Robbins și Cotran; Bazele patologice ale bolii)

**Efectele sistemice ale inflamației**

Oricine a suferit o durere severă în gât sau o infecție respiratorie a experimentat manifestările sistemice ale inflamației acute. Modificările sistemice asociate inflamației acute sunt denumite colectiv *răspuns în faza acută* sau *sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS)*. Aceste modificări sunt reacții la citokinele a căror producție este stimulată de produse bacteriene precum LPS și de alți stimuli inflamatori. Răspunsul în faza acută constă în mai multe modificări clinice și patologice:

**- Febra**, caracterizată printr-o creștere a temperaturii corpului, de obicei cu 1 până la 4°C, este una dintre cele mai importante manifestări ale răspunsului la faza acută, în special atunci când inflamația este asociată cu o infecție. Febra este produsă ca răspuns la substanțe numite *pirogeni* care acționează prin stimularea sintezei prostaglandinelor în celulele vasculare și perivasculare ale hipotalamusului. Produsele bacteriene, precum LPS (denumite *pirogeni exogeni*), stimulează leucocitele să elibereze citokine precum IL-1 și TNF (denumite *pirogeni endogeni)* care cresc enzimele (ciclooxigenaze) care transformă AA în prostaglandine. În hipotalamus, prostaglandinele, în special PGE2 , stimulează producția de neurotransmițători, cum ar fi adenozin monofosfatul ciclic, care funcționează pentru a reseta punctul de setare a temperaturii la un nivel mai ridicat. AINS, inclusiv aspirina, reduc febra prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. S-a demonstrat că o temperatură ridicată a corpului ajută amfibienii să se ferească de infecțiile microbiene și se presupune că febra are același efect asupra mamiferelor, deși mecanismul este necunoscut. O ipoteză este că febra poate induce proteine de șoc termic care îmbunătățesc răspunsul limfocitelor la antigenii microbieni.

**- Proteinele din faza acută** sunt proteine plasmatice, sintetizate în principal în ficat, ale căror concentrații plasmatice pot crește de câteva sute de ori ca parte a răspunsului la stimulii inflamatori. Trei dintre cele mai cunoscute dintre aceste proteine sunt *proteina C reactivă* (CRP), *fibrinogenul* și proteina *seroamiloidA* (SAA).

Sinteza acestor molecule de către hepatocite este stimulată de citokine, în special IL-6 (pentru CRP și fibrinogen) și IL-1 sau TNF (pentru SAA). Multe proteine din faza acută, precum CRP și SAA, se leagă de pereții celulari microbieni și pot acționa ca opsonine și pot fixa complementul. De asemenea, acestea se leagă de cromatină, contribuind probabil la curățarea nucleelor celulelor necrotice. În timpul răspunsului la faza acută, proteina SAA înlocuiește apolipoproteina A, o componentă a particulelor de lipoproteină de înaltă densitate. Acest lucru poate modifica direcționarea lipoproteinelor de înaltă densitate de la celulele hepatice la macrofage, care pot utiliza aceste particule ca o sursă de lipide producătoare de energie. Fibrinogenul se leagă de celulele roșii și le determină să formeze grămezi (rouleaux) care se sedimentează mai rapid la unitatea de greutate decât celulele roșii individuale. Aceasta este baza pentru

măsurarea *vitezei de sedimentare a eritrocitelor* (ESR) ca un test simplu pentru răspunsul inflamator sistemic, cauzat de orice stimul. Proteinele de fază acută au efecte benefice în timpul inflamației acute, dar, producția prelungită a acestor proteine (în special SAA) în stările de inflamație cronică provoacă *amiloidoză secundară*. Nivelurile serice crescute de CRP au fost propuse ca marker pentru riscul crescut de infarct miocardic la pacienții cu boală coronariană. Se postulează că inflamația care implică plăci aterosclerotice în arterele coronare poate predispune la tromboză și infarct ulterior, iar CRP este produsă în timpul inflamației. O altă peptidă a cărei producție este crescută în răspunsul la faza acută este *hepcidina,* peptidă care reglează fierul. Concentrațiile plasmatice cronice crescute de hepcidină reduc disponibilitatea fierului și sunt responsabile de anemia asociată cu inflamația cronică.

**- Leucocitoza** este o caracteristică comună a reacțiilor inflamatorii, în special a celor induse de infecțiile bacteriene. Numărul leucocitelor crește de obicei până la 15 000 sau 20 000 de celule/μL, dar uneori poate atinge niveluri extraordinar de ridicate, de la 40 000 la 100 000 de celule/μL. Aceste creșteri extreme sunt denumite reacții leucemoide, deoarece sunt similare cu numărul de globule albe observat în leucemie și trebuie să fie deosebite de leucemie. Leucocitoza apare inițial din cauza eliberării accelerate de celule din rezerva postmitotică a măduvei osoase (cauzată de citokine, inclusiv TNF și IL-1) și, prin urmare, este asociată cu o creștere a numărului de neutrofile mai imature din sânge (*deplasare spre stânga*). Infecția prelungită induce, de asemenea, proliferarea precursorilor în măduva osoasă, cauzată de creșterea producției de *factori de stimulare a coloniilor*. Astfel, producția de leucocite din măduva osoasă este crescută pentru a compensa pierderea acestor celule în reacția inflamatorie. Majoritatea infecțiilor bacteriene induc o creștere a numărului de neutrofile din sânge, numită *neutrofilie.* Infecțiile virale, cum ar fi mononucleoza infecțioasă, oreionul și rujeola germană, determină o creștere absolută a numărului de limfocite (*limfocitoză*). În astmul bronșic, alergie și infestații parazitare, există o creștere a numărului absolut de eozinofile, creând o *eozinofilie*. Anumite infecții (febra tifoidă și infecțiile cauzate de unii viruși, rickettsii și anumite protozoare) sunt asociate cu o scădere a numărului de globule albe circulante (*leucopenie*). Leucopenia se întâlnește, de asemenea, în infecțiile care copleșesc pacienții debilitați de cancer diseminat, tuberculoză galopantă sau alcoolism sever.

- Alte manifestări ale răspunsului în faza acută includ creșterea pulsului și a tensiunii arteriale; scăderea transpirației, în principal din cauza redirecționării fluxului sanguin de la paturile vasculare cutanate la cele profunde, pentru a minimiza pierderea de căldură prin piele; rigiditate (tremurături), frisoane (căutarea căldurii), anorexie, somnolență și stare de rău, probabil din cauza acțiunilor citokinelor asupra celulelor creierului.

- În cazul infecțiilor bacteriene severe (*sepsis*), cantitățile mari de organisme și LPS din sânge stimulează producerea unor cantități enorme de mai multe citokine, în special TNF și IL-1. Ca urmare, nivelurile circulante ale acestor citokine cresc, iar natura răspunsului gazdei se schimbă. Nivelurile ridicate de citokine determină diverse manifestări clinice, precum coagulare intravasculară diseminată, insuficiență cardiovasculară și tulburări metabolice, care sunt descrise ca *șoc septic.*

**Interacțiunea dintre reacția inflamatorie și reactivitatea organismului**

Deși procesul inflamator este localizat în anumite organe, evoluția și intensitatea acestuia depinde nu numai de proprietățile factorului patogen, de volumul și caracterul alterării, ci și de reactivitatea organismului. Reactivitatea generală a organismului și, indirect, intensitatea procesului inflamator sunt modulate de mai multe sisteme ale organismului, dar în principal de sistemul nervos central și de glandele endocrine. Influențele asupra procesului inflamator pot fi stimulatoare (*proinflamatoare*) și inhibitoare (*antiinflamatoare*). Modulatorii viguroși ai inflamației, care pot amplifica sau diminua reacția inflamatorie, sunt neurotransmițătorii, hormonii, sistemul imunitar, țesutul conjunctiv, particularitățile metabolismului etc. Acești factori determină caracterul cantitativ al inflamației.

Dintre influențele endocrine vor fi menționați hormonii glandei tiroide, mineralocorticoizii (*hormoni pro-inflamatori*), insulina și glucocorticoizii (*hormoni antiinflamatori*).

Factorii nervoși și endocrini influențează procesul inflamator - reacțiile vasculare, exudarea, emigrarea, proliferarea și regenerarea.

Dintre structurile sistemului nervos cu o influență clară asupra procesului inflamator poate fi menționat sistemul nervos vegetativ. Astfel, efectele vegetative asupra structurilor tisulare și vasculare au un impact asupra procesului inflamator (ex. efectele simpatice de vasoconstricție atenuează reacția vasculară în focarul inflamator). Dintre efectorii finali ai inflamației, care formează răspunsul organismului la inflamație, pot fi numărate microvasele, leucocitele, structurile mezenchimale, țesuturile specifice sensibile la mediatorii inflamatori. Spectrul și intensitatea acestui răspuns vor depinde atât de proprietățile și speciile mediatorilor inflamatori, cât și de reactivitatea individuală a organismului (sex, vârstă etc.).

Influențele endocrine asupra procesului inflamator au un caracter proinflamator (ex. mineralocorticoizi) sau antiinflamator (glucocorticoizi).

Reacția inflamatorie adecvată corespunde cantitativ și calitativ factorului etiologic. Astfel, intensitatea reacției inflamatorii corespunde forțelor cauzatoare și valorii leziunilor cauzate de acestea. În același timp, aceasta depinde de reactivitatea speciei și a individului, precum și de caracteristicile morfo-fiziologice ale organului în care se dezvoltă inflamația.

Reacția inflamatorie adecvată are un caracter protector optim, care împreună cu alterarea cuprinde reacții fiziologice, cu scopul de a elimina factorul patogen din organism, de a restabili integritatea structurilor lezate și homeostazia funcțională. De-a lungul procesului de evoluție, au supraviețuit doar organismele capabile să răspundă la agresiune printr-o reacție inflamatorie adecvată, adecvată factorilor patogeni, suficientă pentru anihilarea acestora și restabilirea homeostaziei. O reacție inflamatorie adecvată, care corespunde calitativ și cantitativ factorului patogen, se numește - *inflamație normoergică*; cu unele particularități individuale neesențiale (vârstă, sex, ereditate, constituție etc.); ea este caracteristică pentru majoritatea membrilor unei specii biologice.

Reacția inflamatorie inadecvată la factorul etiologic se manifestă, cantitativ, prin insuficiența (sau absența) reacției inflamatorii, dezvoltată ca urmare a acțiunii agenților nocivi, precum și prin reacții inflamatorii excesive, care depășesc forțele excitante și volumul leziunilor.

Reacția inflamatorie care are o intensitate inferioară acțiunii agresive a factorului patogen și volumului leziunilor este denumită *inflamație hipoergică (inflamație defectuoasă)*. Se dezvoltă lent, trece frecvent la forma cronică, cu predominanța alterării, are tendința de a se generaliza (diseminare, septicemie), este insuficientă pentru a face față agresiunii și pentru a restabili homeostazia structurală. Inflamația defectuoasă duce de obicei la creșterea susceptibilității la infecții, deoarece răspunsul inflamator este o componentă centrală a mecanismelor de apărare timpurie pe care imunologii le numesc imunitate înnăscută. De asemenea, este asociată cu întârzierea vindecării rănilor, deoarece inflamația este esențială pentru curățarea țesuturilor deteriorate și a resturilor și oferă stimulentul necesar pentru a demara procesul de reparare.

Reacția inflamatorie, care are o intensitate exagerată (exacerbare) este denumită - *inflamație hiperergică (inflamație excesivă).* Se caracterizează prin caracterul excesiv al tuturor reacțiilor inflamatorii (alterare, reacții vasculare, exudare), care depășesc limita rezonabilă a măsurilor de protecție și provoacă ele însele alterări secundare masive, având consecințe dezastruoase, uneori fatale, pentru organism. Inflamația excesivă este la baza multor tipuri de boli umane. Alergiile, în care indivizii dezvoltă răspunsuri imune nereglementate împotriva antigenilor de mediu întâlniți în mod obișnuit, și bolile autoimune, în care se dezvoltă răspunsuri imune împotriva antigenilor proprii tolerați în mod normal, sunt afecțiuni în care cauza fundamentală a leziunilor tisulare este inflamația. În plus, după cum am menționat la început, studii recente indică un rol important al inflamației într-o mare varietate de boli umane care nu sunt în primul rând tulburări ale sistemului imunitar. Acestea includ ateroscleroza și cardiopatia ischemică, precum și unele boli neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer. Inflamația prelungită și fibroza care o însoțește sunt, de asemenea, responsabile de o mare parte din patologia multor boli infecțioase, metabolice și de altă natură.

Sarcina medicinii practice în ceea ce privește reacția inflamatorie inadecvată este ajustarea acesteia la forma adecvată (*normoergică*) prin stimularea procesului inflamator în caz de hipoergie și atenuarea

în caz de hiperergie. În acest scop, au fost produse medicamente antiinflamatoare și proinflamatoare, capabile să moduleze artificial reacția inflamatorie, să o adapteze la volumul și caracterul leziunilor și să îi confere un caracter adecvat. Aceste medicamente sunt atât naturale, cât și sintetice.

Dintre medicamentele antiinflamatorii pot fi numărate: anti-enzime (antitripsină), anti-mediatori (colino-blocante, antihistaminice, agenți anti-serotonină), vasoconstrictori, stabilizatori ai mastocitelor, imunosupresori, glucocorticoizi, inhibitori antiinflamatori nesteroizi ai cicloxigenazei (COX) (aspirină), blocante ale receptorilor leucotrienici. Pentru corectarea patogenă a inflamației se utilizează efectul mediatorilor inflamatori intrinseci. Astfel, aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă COX, inhibă astfel sinteza prostaglandinelor, atenuând procesul inflamator, reducând durerea și febra, inhibă agregarea trombocitară, blochează sinteza TxA2. Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor este explicat prin inhibarea fosfolipazei A2 și scăderea sintezei de eicosanoizi. Numai după 4 ore de la aplicarea experimentală a agentului flogogen, în exudatele inflamatorii s-au găsit PGE2, PGF1 și PGF2α. Este de menționat faptul că medicamentele antiinflamatoare irită mucoasa gastrică, având efect ulcerogen. Acest lucru se explică prin faptul că în organism există două enzime care participă la sinteza prostaglandinelor - prostaglandin-sintaza 1, care sintetizează prostaglandina la nivelul mucoasei gastrice având rol de protecție față de acțiunea agresivă a HCl, și prostaglandin-sintaza 2, care sintetizează prostaglandinele cu efecte proinflamatorii, precum și efecte pirogene și algice. Aspirina, împreună cu sinteza prostaglandinelor proinflamatorii, inhibă sinteza prostaglandinelor protectoare din mucoasa gastrică.

Acțiunea proinflamatorie are, de asemenea, stimularea antigenului specific, agenți imunostimulatori și agenți pirogeni (induc creșterea temperaturii corpului - febră artificială).