

ROLUL MEDIATORILOR INFLAMAȚIEI ÎN STĂRILE SEPTICE GRAVE

Ana Popescu, D.Georgescu

Clinica de Pediatrie nr.1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Înțelegerea mecanismelor incriminate în stările septice grave, în particular în șocul septic, cunoaște considerabile progrese în ultimele decenii, dezvăluind extrema complexitate a acestor stări.

Stările septice și formele lor cele mai grave, șocul septic și insuficiența multisistemică, reprezintă un răspuns imunoinflamator al organismului declanșat prin procesul infecțios.

Invazia locală sau generală a organismului de către microorganisme - bacterii, virusuri, ciuperci, protozoare - se însoțește de un răspuns inflamator sistemic care afectează numeroase organe și care este provocat de acțiunea excesivă și dăunătoare a mediatorilor endogeni implicați până la o anumită limită în apărarea normală a organismului.

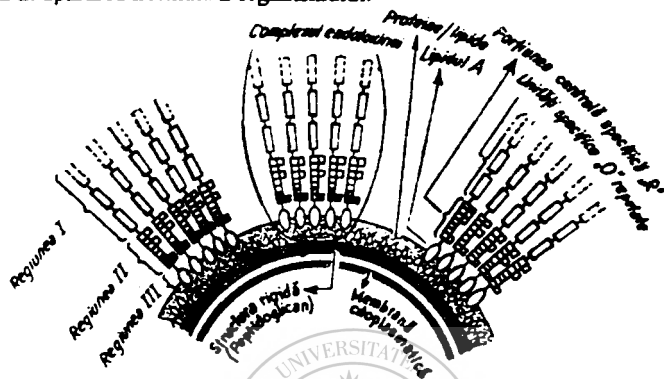


Fig.nr.1: Structura endotoxinei bacteriilor gram negative.

Rolul inițiator capital în declanșarea eliberării mediatorilor inflamației îl joacă endotoxinele componente ale peretelui bacteriilor gram negative, precum și alte toxine - endotoxina stafilococică, detritusuri bacteriene sau celulare etc.

Prin liza bacteriană, endotoxinele sunt eliberate și declanșează producerea de mediatori în exces. Consecința acțiunii simultane și mult amplificate a tuturor acestor mediatori are drept consecință un răspuns inflamator sistemic care în final duce la insuficiență multiorganică.

Pentru înțelegerea desfășurării fenomenelor prezentăm pentru început o schemă generală a activării umorale și celulare în cursul stărilor septice.

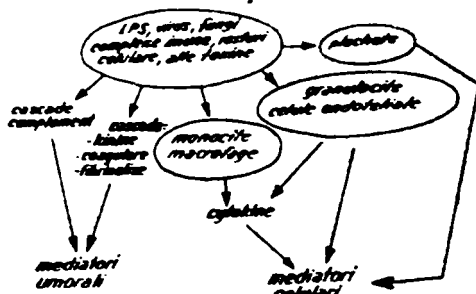


Fig.nr.2: Schema generală de activare umorală și celulară în sindroamele septice.

Rolul activării cascadei coagulării este evident în toate stările septice, în particular în formele sale cele mai grave, șocul septic și insuficiența multisistemică, când se însoțește adesea de o coagulare intravasculară diseminată (3, 5, 6).

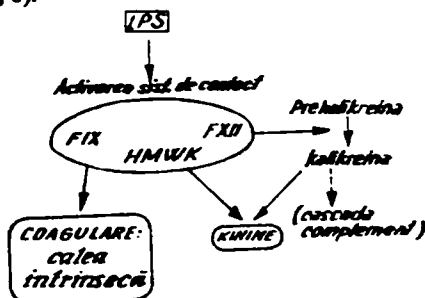


Fig. nr. 3: Activarea cascadei coagulării (calea intrinsecă) prin endotoxine.

Sub acțiunea directă a endotoxinelor (LPS) are loc activarea sistemului de contact și de aici calea intrinsecă a coagulării. Enzimele care iau naștere pe această cale, kalikreina, F XII_a pot să inițieze și să amplifice cascada complementului. Kalikreina provenind de la kininogen cu greutate moleculară mare, alături de bradikinină, puternic vasodilatator, participă fără îndoială la trăbușirea rezistenței vasculare periferice observată în șocul septic (5).

Endotoxinele pot activa de asemenea cascada coagulării pe calea extrinsecă și depunerea de fibrină prin acțiune indirectă.

LPS, activând monocitele, induce producerea unui receptor de suprafață activator al F VII, F X, F IX, pe care îi activează declanșând astfel calea extrinsecă a coagulării (3, 4, 5, 6).

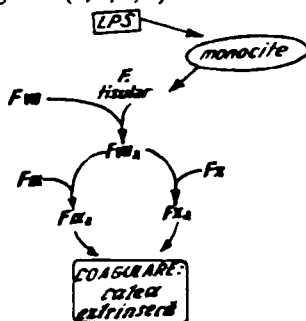


Fig. nr. 4: Activarea cascadei coagulării (calea extrinsecă) prin endotoxine.

Endotoxinele activează în mod egal și celulele endoteliale care dobândesc o activitate procoagulantă, responsabilă de starea inițială de hipercoagulabilitate observată în stările septice, eliberând un inhibitor al activării plasminogenului și factori procoagulanți. Pe de altă parte, toate proteazele eliberate prin cascada coagulării, a complementului, celulelor activate, vor fi la rândul lor responsabile de consumarea inhibitorilor, conducând la o rupere a balanței proteaze-antiproteaze (3, 5).

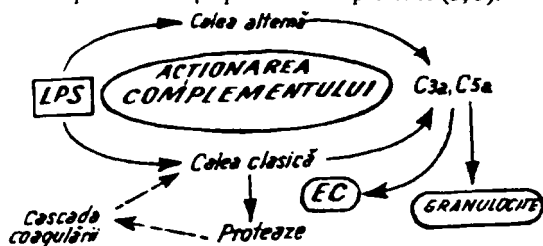


Fig.nr.5: Activarea complementului prin endotoxine.

Endotoxinele prin componenta LPS activează atât calea clasică cât și calea alternativă a complementului. Activarea căii clasice se face prin fixarea lipidului A la fracțiunea C_1 a complementului, iar a căii alterne, prin așpunerea părții polizaharidice a endotoxinelor asupra aceluiași componente C_1 ale complementului. Aceste activări conduc la producerea de anafilatoxine C_{3a} , C_{4a} , C_{5a} , vasodilatatoare, active pe permeabilitatea vasculară, contracția musculară asupra mușchilor lezați, dar mai ales asupra celulelor bazofile, mastocite și celule endoteliale, cu eliberarea de mediatori ca histamina, activi pe tonusul vascular. Componenta C_{5a} este un puternic chemoatractor și activator al celulelor, în special monocite și granulocite. El crește aderența și agregarea la celulele endoteliale, stimulează producerea formelor toxice de oxigen, eliberarea de enzime și alți mediatori activi ca leucotriene, prostaglandine, PAF (factor de activare plachetară) (8).

Componentele C_{3a} și C_{4a} sunt de asemenea active asupra producției de TNF - factorul de necroză tumorală și IL-1-interleukina 1 pe care le stimulează, având acțiune sinergică cu a endotoxinelor.

Cascada complementului în ansamblu, eliberează la rândul ei proteaze care pot activa sau întreține la rândul lor activarea cascadei coagulării. Figura 6 pune în evidență activarea plachetelor și producția de mediatori activi pe celulele endoteliale, fibroblaști, macrofage și polinucleare.

Astfel, endotoxinele - LPS, bacteriile direct sau factorii complementului activează direct plachetele care eliberează mediatori specifici lor cum sunt factorul 4 plachetar 12 HETE, serotonina și peroxidazele captate prin celulele endoteliale și transformate în prostaciclina, PGI_2 și mediatori comuni altor

celule ca TXA_2 (tromboxon), PAF. Acești mediatori eliberați prin plachetele activate vor amplifica activarea celulelor ca macrofage, polimorfonucleare, fibroblști și celule endoteliale la care plachetele vin să adere (1, 3, 5, 6).

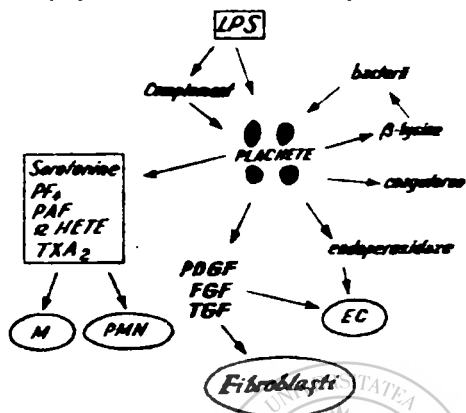
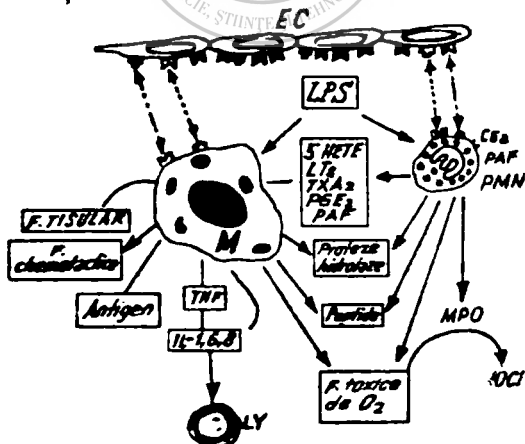


Fig.nr.6: Acțiunea endotoxinei asupra fagocitelor cu formarea de mediator

Plachetele activate vor elibera factorii de creștere tumorală a fibroblaștilor, a plachetelor, care induc proliferarea fibroblaștilor și a celulelor endoteliale care contribuie la modificările permeabilității vasculare.

Plachetele produc și lizine care contribuie la liza bacteriilor care vor elibera toxine, resturi bacteriene și celulare, activatori și amplificatori ai cascadei umorale și activărilor celulare.



**Fig. nr. 7: Acțiunea endotoxinelor asupra plachetelor
cu formarea de mediatori.**

Activarea plachetelor participă în mod egal la întreținerea cascadei coagulării contribuind la instalarea coagulării intravasculare diseminate și la vasoconstricția prin eliberarea tromboxanului A_2 și a serotonininei.

Prin activarea celulelor fagocitare de către endotoxine are loc o nouă eliberare de mediatori care vor contribui la generalizarea reacției inflamatorii și la dezvoltarea insuficienței multiorganice sistemice (3).

Lipopolizaharidul LPS induce prin acțiune directă pe polimorfonucleare neutrofile și macrofage eliberarea de prostanoid 5 HETE (5-hidroxy-eicotetraenoic acid), leucotriene, tromboxan, prostaglandine și factor activator plachetar (5).

Prin degranulare se eliberează enzime, proteaze, hidrolaze, peptide cu rol în arderea polimorfonuclearelor la celulele endoteliale, forme toxice de oxigen. Monocitele exprimă factorul tisular activator al căii intrinseci a cascadei coagulării, și mai ales produce citokine între care eliberarea TNF și a IL 1, 6, 8, foarte în amonte în cascada mediatorilor. PMN eliberează mieloperoxidaza cu forma sa toxică, acidul hipocloros, puternic agent oxidant capabil de a ataca proteinele α_2 macroglobulina și α_1 proteinaza inhibitor.

Toți acești mediatori atacă direct celulele endoteliale și alterează integritatea peretelui vascular.

Modificările de permeabilitate a peretelui vascular au drept consecință extravazarea lichidelor bogate în proteine și în mediatori ai inflamației și migrarea crescută de celule fagocitare în interiorul țesuturilor. Toți acești mediatori au efecte amplificatoare pe activitatea fagocitelor și pe alte celule ca limfocite, plachete și celule endoteliale.

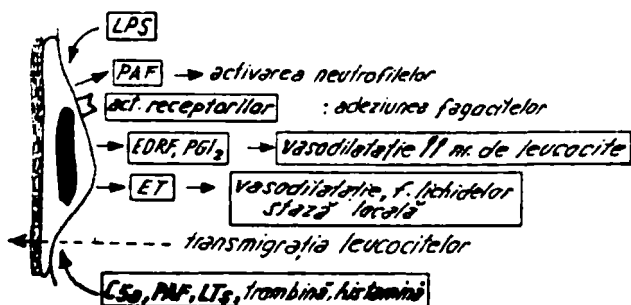


Fig.nr. 8: Acțiunea endotoxinelor asupra celulelor endoteliale (1).

Intervenția celulelor endoteliale în declanșarea cascadei inflamației în stările septice grave este recunoscută și dovedită prin cercetările ultimilor ani. Considerate mult timp ca inerte, se admite actualmente că celulele

endoteliale exercită funcții metabolice multiple. Localizarea lor strategică între sânge și țesuturi, controlul lor asupra moleculelor și celulelor în traversarea vaselor, secreția de substanțe vasodilatatoare și anticoagulante, le conferă un rol capital în hemostază, reacții inflamatorii și imunitate.

Celulele endoteliale posedă funcție fagocitară și au receptori care reglează interacțiunea lor normală cu plachetele și celulele polimorfonucleare. Perturbațiile și dezechilibrul acestor funcții vor putea astfel să aibă consecințe majore, în special pe fluxul sangvin. În cursul sindromului septic celulele endoteliale pot fi activate local la nivelul unui organ ca de exemplu plămânul, sau la distanță în mai multe organe simultan prin mediatori umorali și celulele activate.

În prima fază, ceea ce se observă în figura 8, LPS, C_{5a} , PAF, leucotrienele, LT_5 , trombina și histamina provoacă activarea lor imediată. Ele eliberează mediatori inflamatori ca PAF care atrag și activează plachetele și neutrofilele, activează receptorii de suprafață care atrag neutrofilele. Celulele endoteliale produc pe de o parte prostaglandine PGI_2 și endorfine (EDRF), cu rol vasodilatator, și endotelină (ET), cu rol vasoconstrictor, fugă de lichide și stază locală, cu transmigrarea leucocitelor.

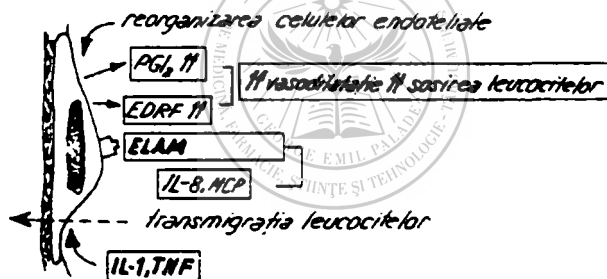


Fig.nr.9: Acțiunea endotoxinelor asupra celulelor endoteliale (2).

Într-o a doua fază, prin intervenția citokinelor, a TNF și IL-1 celulele endoteliale pierd proprietățile antitrombotice și fibrinolitice, sintetizează tromboplastine, ceea ce ușurează formarea de trombi. Producția de PAF se menține și antrenează activarea plachetelor, activarea leucocitelor și vasodilatație. Ele sintetizează inhibitori ai activării plasminogenului, ceea ce modifică proprietățile lor fibrinolitice. Producția de PGI_2 și EDRF pare să crească și modifică tonusul vascular și crește afluxul de PMN, acțiunea citokinelor, a receptorilor de suprafață ICAM, ELAM, VCAM, ca și apariția a noi mediatori IL-8 și MCP (monocyte chemotactic protein), care cresc adeziunea și activarea neutrofilelor, a monocitelor, a eozinofilelor, a limfocitelor.

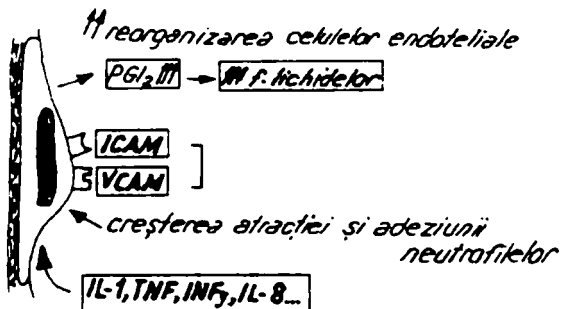


Fig.nr. 10: Acțiunea endotoxinelor asupra celulelor endoteliale (3).

Într-o a treia fază are loc reorganizarea celulelor endoteliale sub efectul factorilor de creștere și prin existența încă a unui număr mare de receptori ICAM, VCAM care întrețin atracția și aderarea neutrofilelor. Se produc modificări importante ale permeabilității membranoase, atracția și adeziunea maximă a celulelor monocitare și neutrofile.

Celulele endoteliale sunt victimele de primă importanță ale reacției inflamatorii la întreținerea căreia ele devin participante active. Ele contribuie și la fenomenele de coagulare, ducând până la CID, secretând un inhibitor al activării plasminogenului și dobândesc o activitate procoagulantă, opusă activității lor anticoagulante normale.

Toate aceste activări în cascadă, aceste extensii ale reacției inflamatorii, pe calea mediatorilor și celulelor activate, a acestor modificări de permeabilitate membranară explică de ce sindromul septic se însoțește frecvent de o insuficiență multiorganică care atinge rinichii, plămânii, creierul, cordul, ficatul, intestinul și pancreasul.

Înțelegerea mecanismelor sindromului septic cunoaște progrese remarcabile în cursul ultimului deceniu, dezvăluind extrema sa complexitate. Abundența mediatorilor implicați, intensitatea activărilor în cascadă, precocitatea extensiei fenomenelor inflamatorii ca și interrelațiile dintre mediatori și celule explică imposibilitatea unei terapii farmacologice unic dirijate contra unui mediator particular iar rezultatele obținute sunt încă descurajante.

Cu toate acestea, eforturile cercetătorilor continuă, întrevăzându-se o terapie viitoare a stărilor septice bazată pe anticorpi antiendotoxină, antimediatorii în curs de evaluare, unii deja utilizați și comercializați în unele țări europene și SUA (8).

Bibliografie selectivă

1. *Baumgartner J.D.*: Les immunoglobulines ont-elles un intérêt et un avenir dans le traitement des infections bactériennes graves? La Presse Medical 1990, 5, 196-199;
2. *Baumgartner J.D., Heumann D.*: Cytokines et sepsis graves. Rev. Prat. 1993, 5, 559-569;
3. *Bucur G.*: Actualități în infecțiile stafilococice la copil. Muncitorul sanitar vol. 50 din 16 decembrie 1989;
4. *Cortier F., Verger J.P.*: Septicemies a bacilles Gram négatifs. Encyclopedie medico-chirurgicale. Ed. Technique. Paris 1991 p 8018 010 Tome 2;
5. *Covallou J.M., Maefuer-Covallou N.*: Cytokines et inflammation. Rev. Prat. 1993, 5, 547-553;
6. *Dantal J., Giral M., Souillou J.P.*: Anticytokines et antirecepteurs de cytokine. Rev. Prat. 1993, 5, 586-591;
7. *Filipescu Z., Briciu R.M., Mustătea N.*: Terapia intensivă în urgențele medico-chirurgicale. Editura științifică și enciclopedică București, 1979, vol.2, 170-209;
8. *Offenstadt G., Guimet B., Barakett V.*: Perspectives therapeutiques des états infectieux graves. Rev. Prat. 1993, 43, 470-473;
9. *Popescu V., Arian C.*: Tratatamentul șocului infecțios. Rev. pediatri. 1979, 31, 293-316;
10. *Șuteu I et al.*: Șocul. Editura Medicală București, 1980;
11. *Țirdea A.*: Aspecte terapeutice în șocul infecțios. Rev. pediatri. 1987, 31, 293-319.

MEDIATORS OF INFLAMMATION IN SEPTICAEMIA

Ana Popescu, D.Georgescu

Comprehension of the mechanisms of severe septicemia and particularly septic states has shown remarkable progresses during the last decades featuring the great complexity of these problems.

The authors present the latest achievements in our country and abroad as far as the role of mediators is concerned in the initiation, spread and maintenance of inflammatory response in septicemia. The main initiative role of mediator outflow during inflammation is played by endotoxin components of Gram-negative bacteria. These mediators, e.g. cytokines have beneficial effects until the moment when excessive production allows them to appear in the systemic circulation, thus activating the trigger mechanism of coagulation, complement production, chemotactic agents, mediators and proteases. Activation of phagocytes, followed by mastocyte degranulation with a new outflow of mediators as well as endothelial cell activation leads to the increase of vascular membrane permeability. These triggered activities -

the spread of inflammatory reactions by mediators and activated cells - explain the multiorganic appearance of lesions in severe septicaemia, as well as difficulty of adequate treatment.

Sosit la redacție: 5 noiembrie 1993

