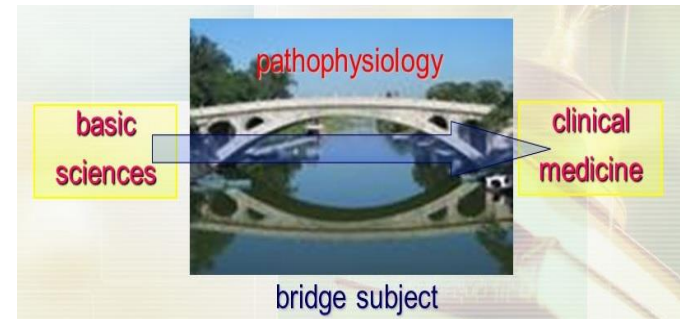
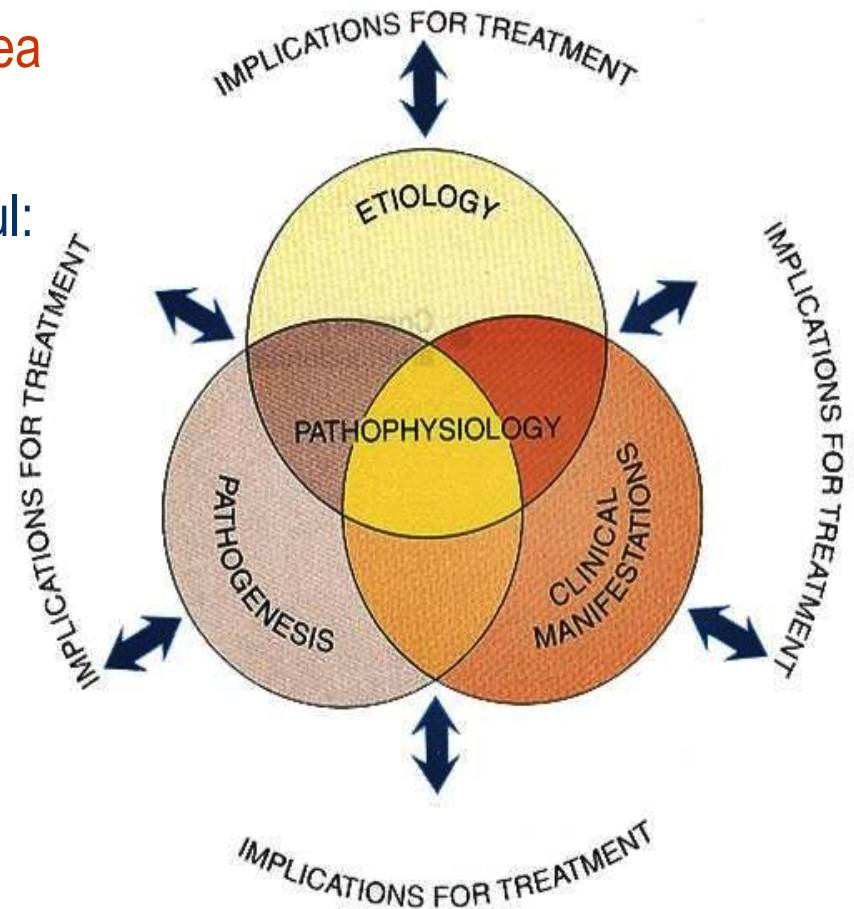


CE ESTE FIZIOPATOLOGIA ?

- **Disciplina integrativă** ce studiază **alterarea funcțiilor fiziologice** ale organismului sau **boala** (*suferința - pathos, Gr.*) sub aspectul:
 - **cauzelor** ⇒ **ETIOLOGIA**
 - **mecanismelor** ce stau la baza inițierii, progresiunii bolii & a terapiei ⇒ **PATOGENEZA/PATOGENIA**
 - **consecințelor funcționale** ⇒ **MANIFESTĂRILE CLINICE**
- Contribuie la înțelegerea **terminologiei medicale**
- Cunoașterea ei este esențială pentru stabilirea **conduitei terapeutice**
- Caracter **interdisciplinar**
- Principala punte de legătură **preclinic-clinic**



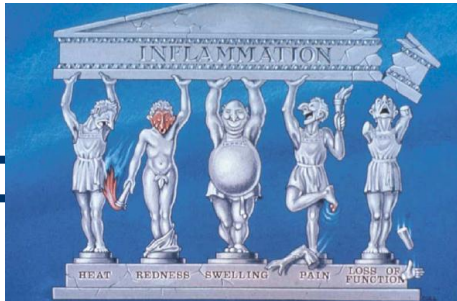


Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Disciplina de Fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIE

Medicină anul III



CURS 1

I. FIZIOPATOLOGIA REACȚIEI INFLAMATORII

2021

PLANUL CURSULUI

I. Apărarea organismului (tipuri și componente) – Scurt rapel

II. Reacția INFLAMATORIE:

1. Inflamația ACUTĂ

- Definiție, etiologie
- Caracteristici
- Manifestări
- Etape

2. Inflamația CRONICĂ

III. Reacția FEBRILĂ

I. APĂRAREA ORGANISMULUI – Definiție, caracteristici

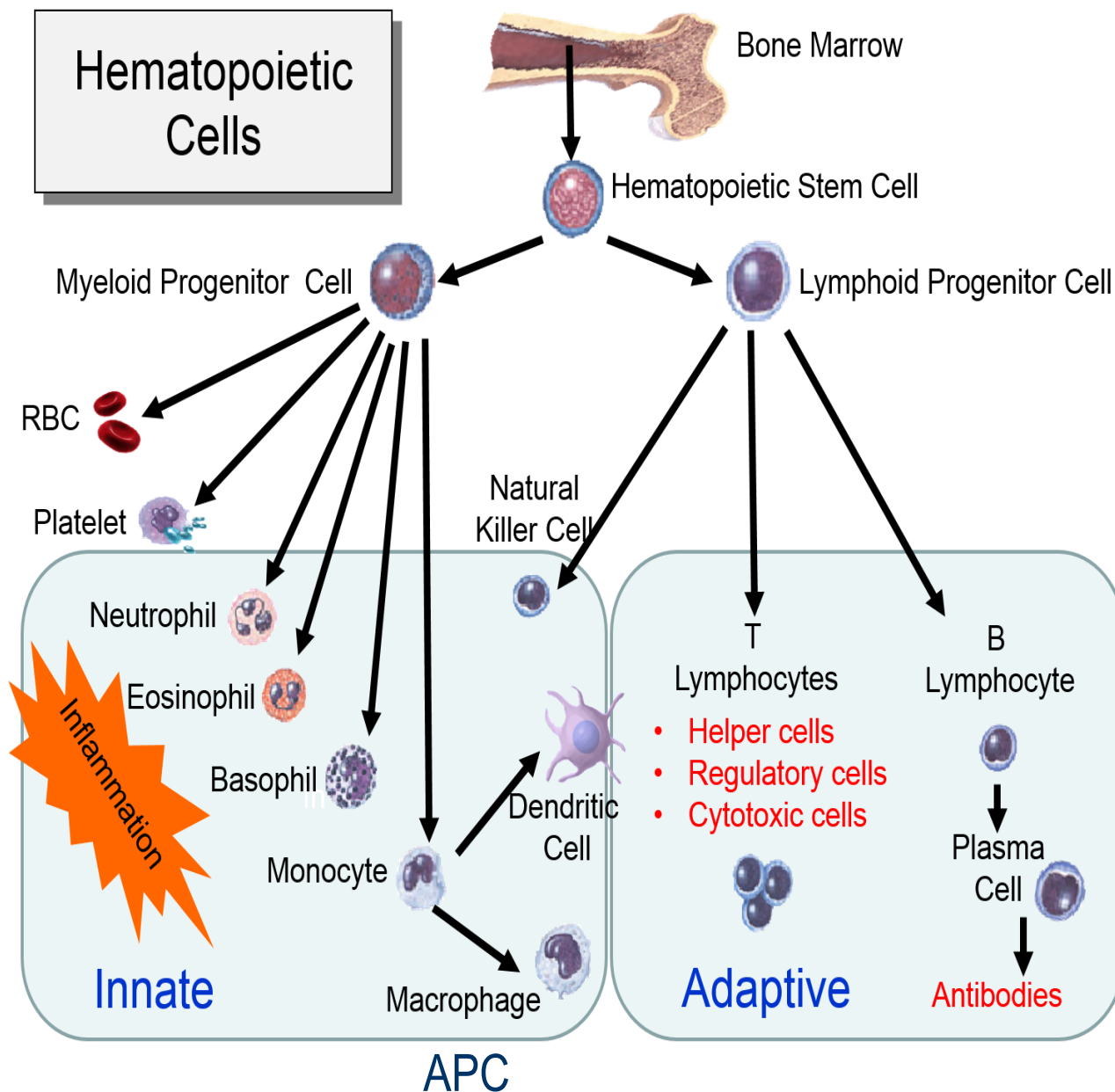
- **Definiție:** totalitatea **SISTEMELOR** și **PROCESELOR** care **protejează organismul** față de o mare varietate de **agenți** capabili să inducă **leziuni tisulare**

Caracteristici	Apărarea NESPECIFICĂ	Apărarea SPECIFICĂ	
		Imunitatea NATIVĂ	Imunitatea ADAPTATIVĂ
Linia de apărare	Prima linie	A doua linie	A treia linie
Specificitate	Absentă	Redusă Recunoaște „non-self”-ul	Mare Recunoaște „non-self”-ul Antigen-specifică
Răspuns la agresiune	Imediat	Imediat Identice la fiecare expunere	① Lent și mai redus la prima expunere ② Rapid și amplu la următoarele expuneri
Eficacitate	Medie	Mare	Foarte mare
Memorie imunologică	Absentă	Absentă	Prezentă

I. APĂRAREA ORGANISMULUI – Tipuri, componente

Caracteristici	Apărarea NESPECIFICĂ	Apărarea SPECIFICĂ	
		Imunitatea NATIVĂ	Imunitatea ADAPTATIVĂ
Componente	<p>1. Barierele epiteliale</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fizice – Chimice <p>2. Expulzia agentului străin (tuse, strănut, vomă, diaree)</p> <p>3. Flora normală (saprofită)</p> <p>4. Reacția febrilă</p>	<p>1. Celulare</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fagocitele ▪ Limfocitele NK <p>2. Umorale</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediatorii <i>reacției inflamatorii</i> – de origine <i>celulară</i> – de origine <i>plasmatică</i> 	<p>1. Antigenele (Ag)</p> <p>2. Celulare</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CPA: – Macrofagele – Celulele dendritice ▪ Celulele imunocompetente – Limfocitele T – Limfocitele B <p>3. Umorale</p> <ul style="list-style-type: none"> – Citokine – Immunoglobuline

IMUNITATEA NATIVĂ & ADAPTATIVĂ – Celulele EFECTOARE



PLANUL CURSULUI

I. Apărarea organismului: tipuri și componente

II. Inflamația ACUTĂ

- Definiție, etiologie
- Caracteristici
- Manifestări
- Etape

III. Inflamația CRONICĂ

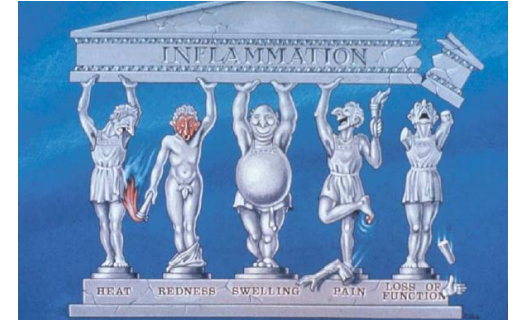
INFLAMAȚIA ACUTĂ vs. CRONICĂ

■ Clasificare:

① **Inflamația ACUTĂ** ⇒ reacție de apărare cu caracter TRANZITOR

– Apare în:

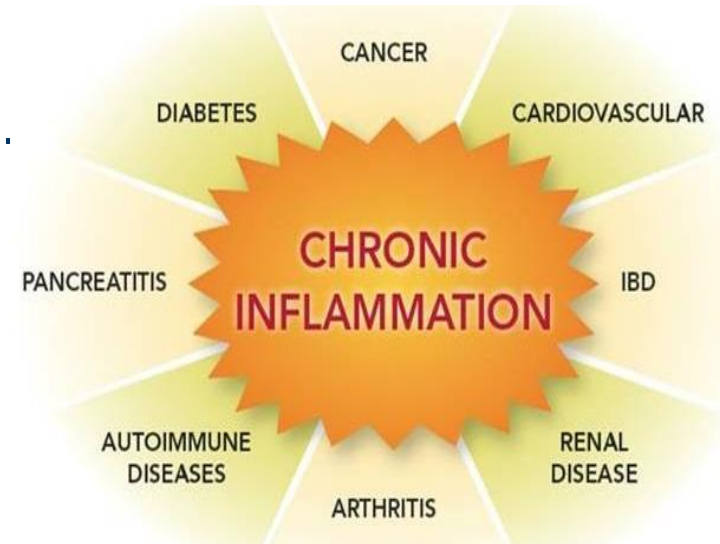
- ✓ procesele infecțioase
- ✓ necrozele tisulare: arsuri, infarct miocardic acut, post-traumatic/chirurgical



② **Inflamația CRONICĂ** ⇒ proces patologic PERSISTENT

– Apare în:

- ✓ bolile cardiovasculare, respiratorii, renale, dig.
- ✓ afecțiunile metabolice: diabetul zaharat
- ✓ afecțiunile neurodegenerative: b. Alzheimer
- ✓ bolile reumatismale cronice
- ✓ bolile autoimune
- ✓ boala neoplazică



INFLAMAȚIA ACUTĂ – Definiție, etiologie

- **Definiție:** reacția de **APĂRARE** a țesuturilor vii, vascularizate adiacente unei zone de leziune sau necroză tisulară

- **Etiologie:**

- ① **Factori NESPECIFICI:**

- **Biologici:** bacterii, virusuri, fungi, paraziți
- **Chimici:** substanțe caustice, veninuri de insecte sau șerpi, cristale endogene
- **Fizici:** radiații ionizante, temperaturi extreme, energia electrică
- **Mecanici:** incizii, traumatisme, corpi străini

- ② **Factori SPECIFICI - imunologici:**

- **reacțiile de hipersensibilitate (HS)** – induc reacția inflamatorie prin:
 - *degranulare mastocitară* (HS de tip I)
 - *activarea complementului* (HS de tip II și III)
 - *eliberarea de citokine* de către limfocitele Tc activate (HS de tip IV)
- **bolile autoimune**

INFLAMAȚIA ACUTĂ – Caracteristici

① Rol: REACȚIE DE APĂRARE prin:

- **eliminarea** agentului cauzal
- **prevenirea extinderii leziunilor la țesuturile vecine sănătoase** (izolarea ariei lezate) realizată prin:
 - ✓ distrugerea microorganismelor patogene și/sau inhibiția multiplicării lor
 - ✓ neutralizarea și eliminarea substanțelor toxice
 - ✓ înlăturarea celulelor moarte și a detritusurilor celulare
 - ✓ crearea condițiilor pentru începerea proceselor reparatorii

② Durata: zile (sub 2 săptămâni)

③ Predomină MODIFICĂRILE VASCULARE: **EXUDAT INFLAMATOR** abundent

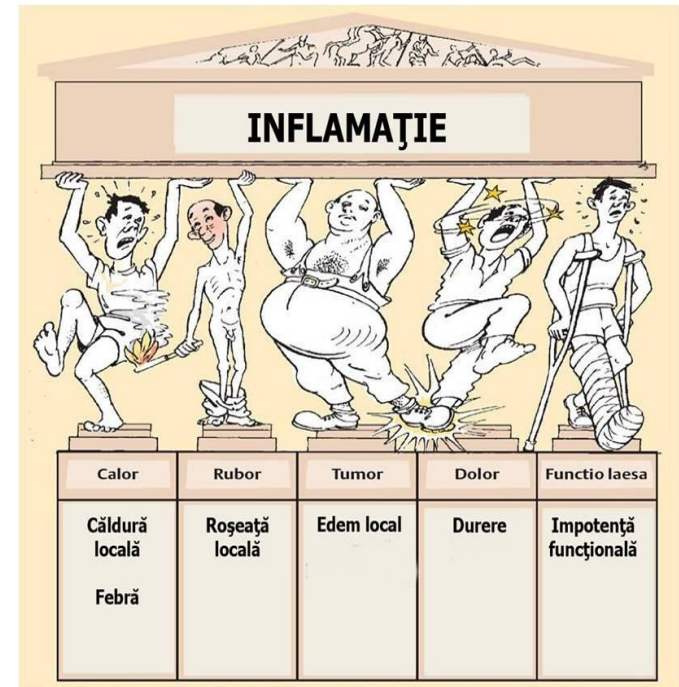
④ Infiltratul celular inflamator este bogat în:

- **neutrofile/microfage** = principalele celule implicate
- **macrofage**

INFLAMAȚIA ACUTĂ – Manifestări (I)

■ Semnele LOCALE ⇒ 5 semne CARDINALE

- calor
- rubor
- tumor
- dolor (Celsus)
- functio laesa (Virchow)

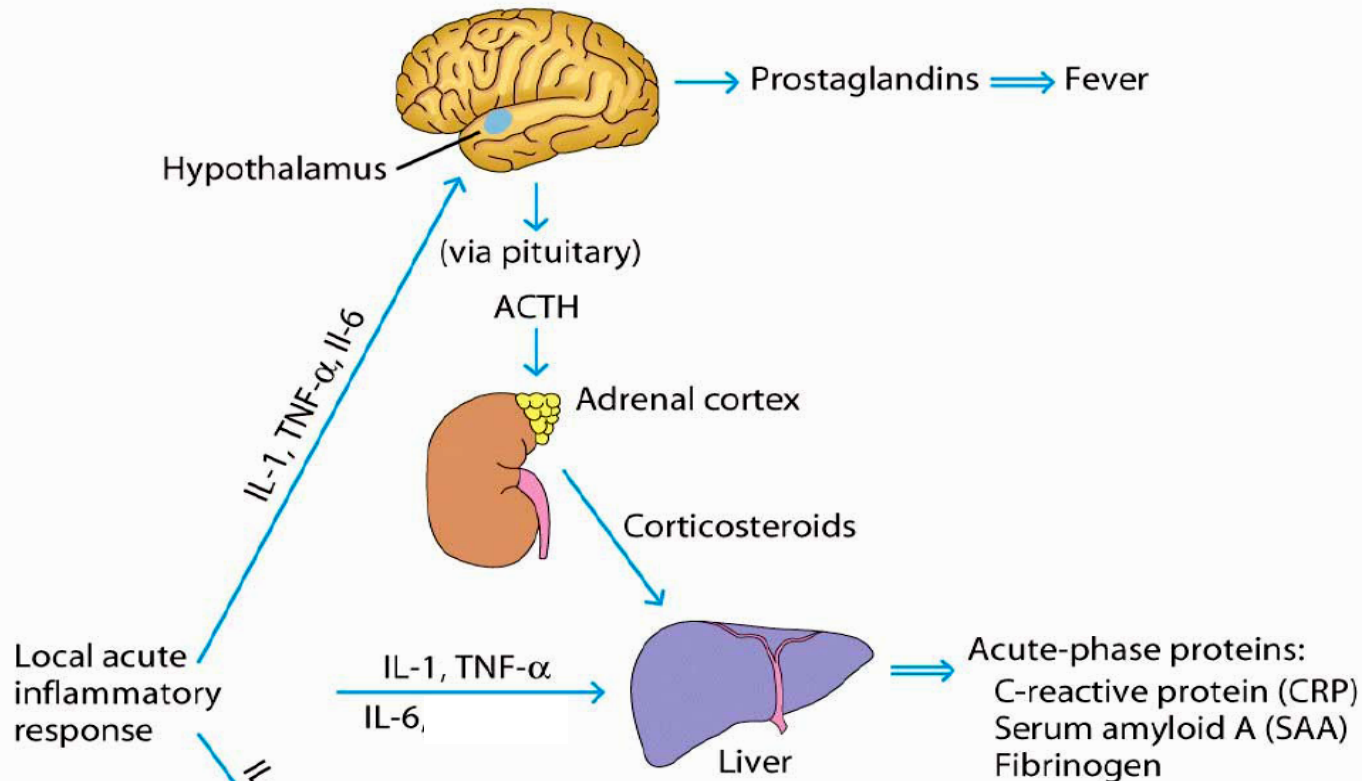


■ Manifestări SISTEMICE ⇒ „reacția de fază acută”

- febră: eliberarea citokinelor: IL-1, IL-6, TNF- α de către micro-/macrofage
- leucocitoză cu neutrofilie
- disproteinemie: \downarrow albuminelor, \uparrow α_1 -globulinelor și α_2 -globulinelor
- creșterea VSH (globulinele favorizează depunerea hematiilor în ”fișicuri”)

INFLAMAȚIA ACUTĂ – Manifestări (II)

Manifestări SISTEMICE - Patogeneză:



Neutrophilia: bacterial infections, ischemic damage
Lymphocytosis: viral infections
Eosinophilia: parasitic infections, allergic reactions

Bone marrow
(\uparrow CSF by
stromal cells and
macrophages)

Leukocytosis with:
(\uparrow white blood cells)

INFLAMAȚIA ACUTĂ – Etape

- I. Eliberarea și/sau activarea mediatorilor inflamației**
- II. Reacția vasculară cu formarea *exudatului* inflamator**
- III. Reacția celulară cu formarea *infiltratului celular* inflamator**
- IV. Procesele reparatorii**

I. ELIBERAREA și/sau ACTIVAREA MEDIATORILOR CHIMICI

■ Clasificarea mediatorilor:

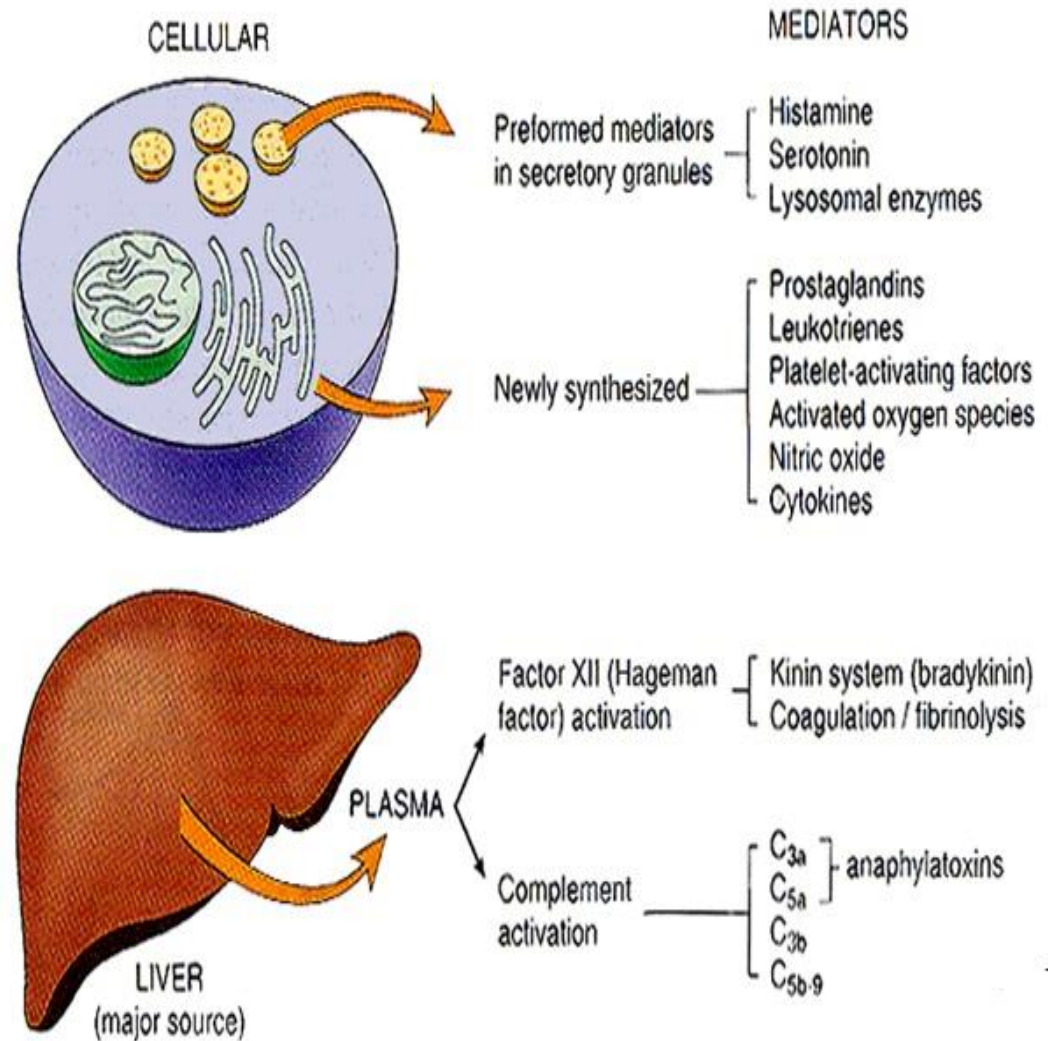
① De origine **CELULARĂ**

- ✓ preformați
- ✓ nou-formați

② De origine **PLASMATICĂ**

- ✓ sistemul complementului
- ✓ sistemul kininelor
- ✓ sistemul coagulării/
fibrinolizei

■ **Rol:** declanșarea & modularea
răspunsului inflamator



Etapa I – Mediatorii CELULARI PREFORMAȚI

① Din mastocite & bazofile ⇒

- **Histamina (HIS)**, responsabilă de:
 - **VD**
 - **creșterea permeabilității capilare**
 - **spasmul musculaturii netede br./intest.**
- **Factorii chemotactici: NCF, ECF**

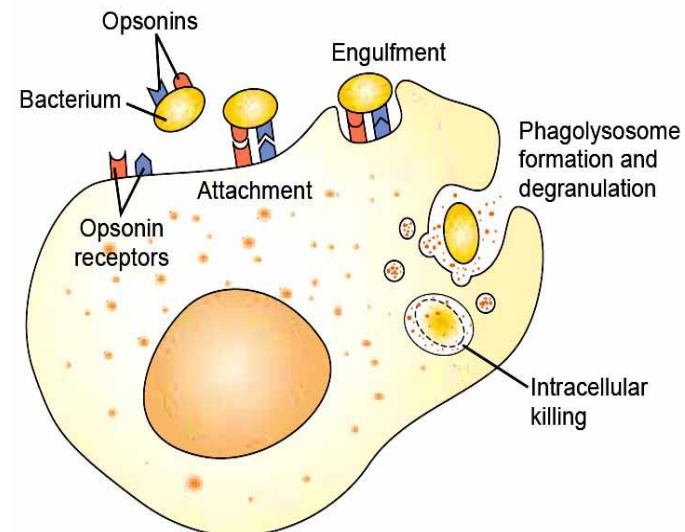
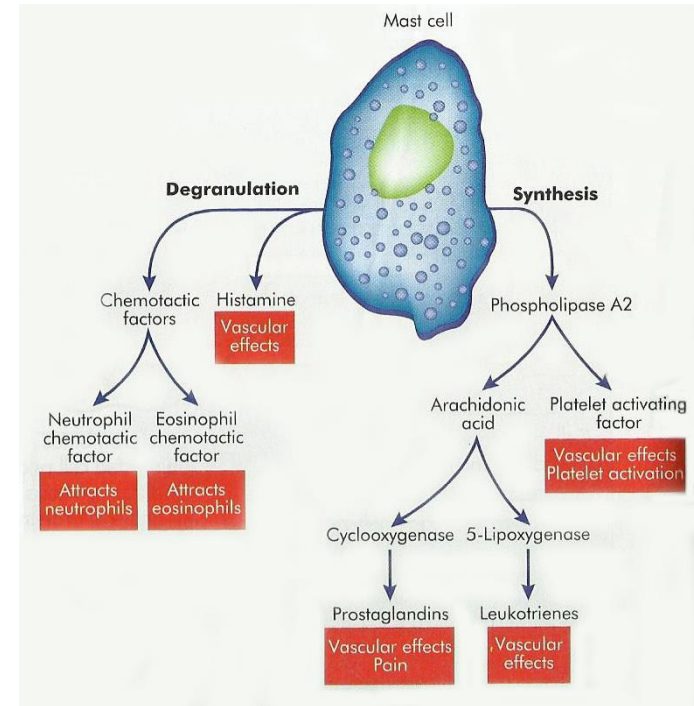
② Din fagocite ⇒ **enzimele lizozomale cu:**

▪ **Acțiune directă** ⇒ degradarea structurilor e.c.

- liza colagenului - **colagenaza**
- liza elastinei - **elastaza**
- liza proteoglicanilor din cartilaje - **catepsinele**

▪ **Acțiune indirectă:**

- activarea sistemului complementului & a kininelor
- activarea fibrinolizei



Etapa I – Mediatorii CELULARI NOU-FORMAȚI (I)

2. Mediatorii celulari NOU-FORMAȚI

a) Metaboliții ACIDULUI ARAHIDONIC

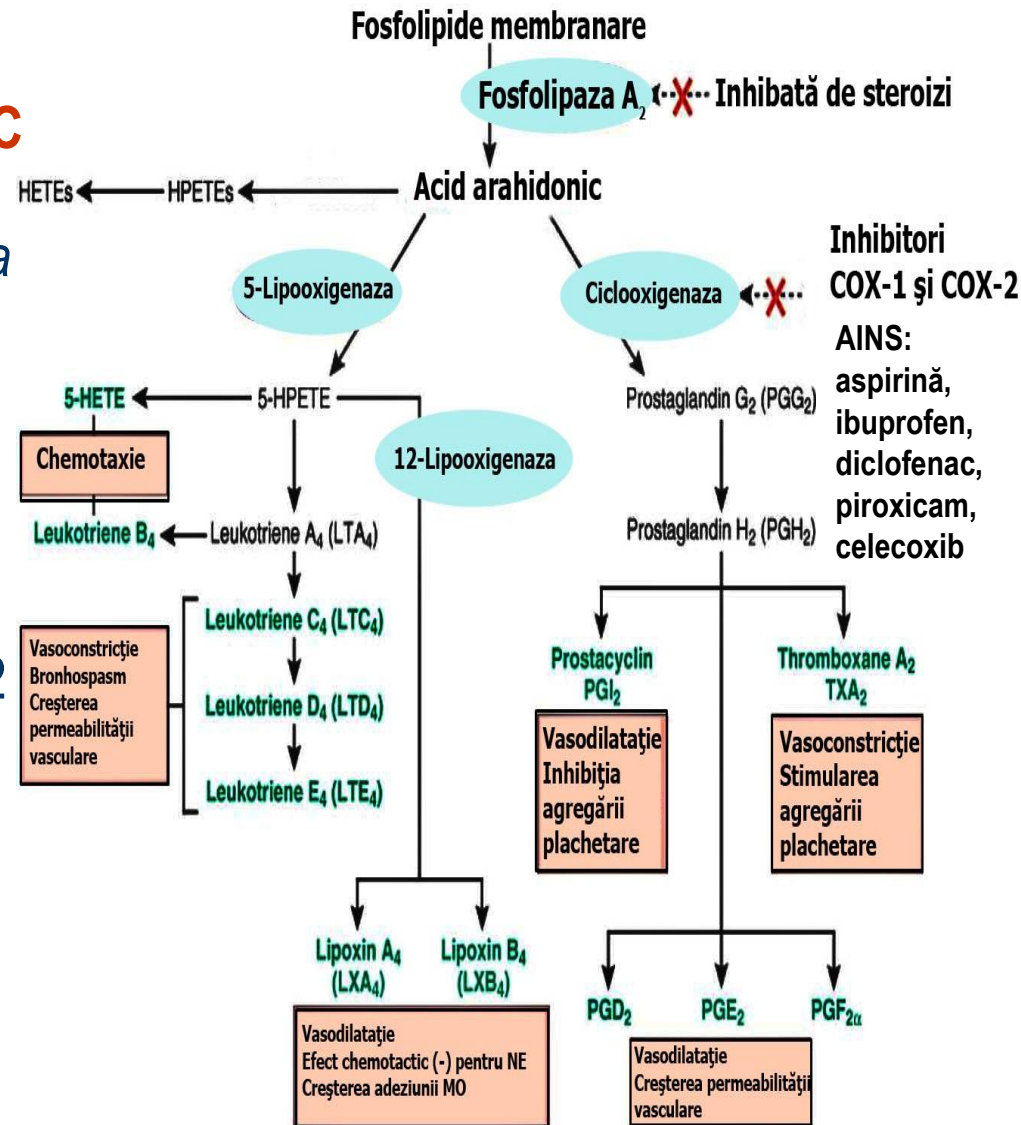
- leziunile tisulare activează *fosfolipaza A2* care eliberează **acidul arahidonic** din fosfolipidele membranare care este metabolizat pe **2 căi** :

① Pe calea **ciclooxigenazei**

- Prostaglandine - PG D₂, E₂, F₂
- Prostacicline - PG I₂
- Tromboxani (Tx)

② Pe calea **lipooxigenazei**

- Leucotriene (LT)



Etapa I - Mediatorii CELULARI NOU-FORMAȚI (II)

a) Metaboliții/derivații ACIDULUI ARAHIDONIC (AA)

Derivatul AA	Efectele în cadrul REACȚIEI INFLAMATORII
Prostaglandinele (PG D ₂ , E ₂ , F _{2α})	<ul style="list-style-type: none">✓ VD✓ creșterea permeabilității vasculare✓ <i>spasmul musculaturii netede bronșiolare</i>✓ <i>durere = factor algogen</i>✓ <i>efect pirogen - PG E1, E2 = mediatorii centrali ai reacției febrile</i>
Prostacilinele (PG I ₂)	<ul style="list-style-type: none">✓ VD✓ inhibă aderarea și agregarea trombocitară
Tromboxanii (TxA ₂)	<ul style="list-style-type: none">✓ VC✓ stimulează aderarea și agregarea trombocitară
Leucotrienele (LT)	<ul style="list-style-type: none">✓ creșterea permeabilității vasculare✓ <i>efect chemotactic - LT B₄</i>✓ <i>spasmul musculaturii netede bronșiolare</i> - LT C₄, D₄ și E₄ = cele mai puternice BRONHOCONSTRICTOARE

Etapa I - Mediatorii CELULARI NOU-FORMAȚI (III)

b) Factorul de ACTIVARE PLACHETARĂ (PAF)

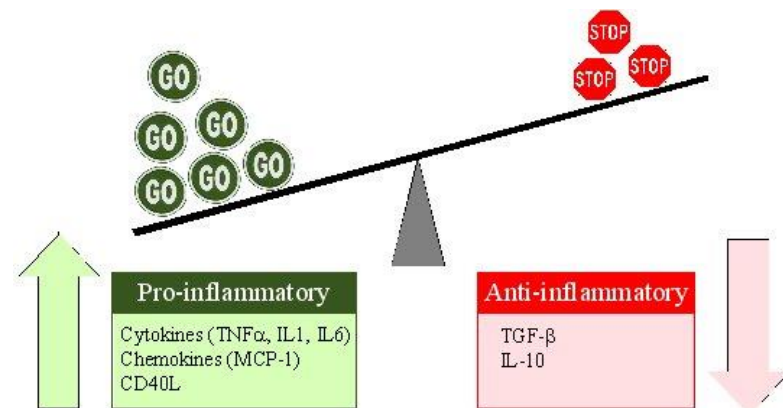
- sintetizat din fosfolipidele membranare sub acțiunea fosfolipazei A2
- acțiuni:
 - efect chemotactic - VC
 - activarea trombocitelor - contracția musc.netede bronșiolare și intestinale

c) Citokinele

- **Definiție:** polipeptide sintetizate și eliberate de micro- și macrofage, limfocite, fibroblaști, celule endoteliale

- **Clasificare:** (> 100 de citokine la ora actuală)

- Interleukine (IL)
 - ✓ proinflamatorii ⇒ IL-1, IL-6, TNF- α
 - ✓ antiinflamatorii ⇒ IL-4, IL-10, TGF- β
- Interferoni (IFN)
- Chemokine



Etapa I - Mediatorii CELULARI NOU-FORMAȚI (IV)

① Citokinele proinflamatorii: IL-1, IL-6, TNF- α

- produse de macrofagele activate

- acțiuni:

- cresc expresia moleculelor de adeziune

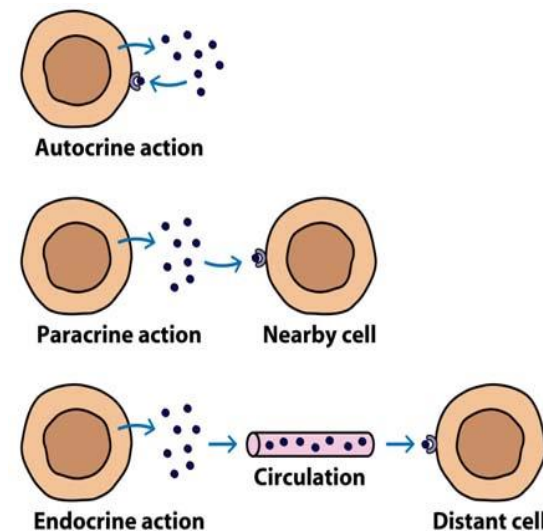
- declanșează reacția de fază acută prin acțiune pe:

- ✓ hipotalamus: febră

- ✓ MOH: leucocitoză cu neutrofilie

- ✓ hepatocite: crește sinteza proteinelor de fază acută

- ✓ fibroblaști: proliferare & stimularea sintezei de collagen



② Interferonii (IFN)

- citokine cu rol major în apărarea antivirală a organismului

- există 3 tipuri principale:

- IFN- α & IFN- β produși de macrofage și de celulele infestate viral – rol de creștere a sintezei de proteine antivirale de către celulele indemne vecine

- IFN- γ produs de limfocite – rol de activare a macrofagelor

③ Chemokinele

Etapa I - Mediatorii PLASMATICI (II)

a) Sistemul COMPLEMENTULUI

- complex de proteine serice activate în cascadă pe 3 căi:
 - clasică
 - alternă
 - lectinică
- rol în medierea reacției inflamatorii prin:

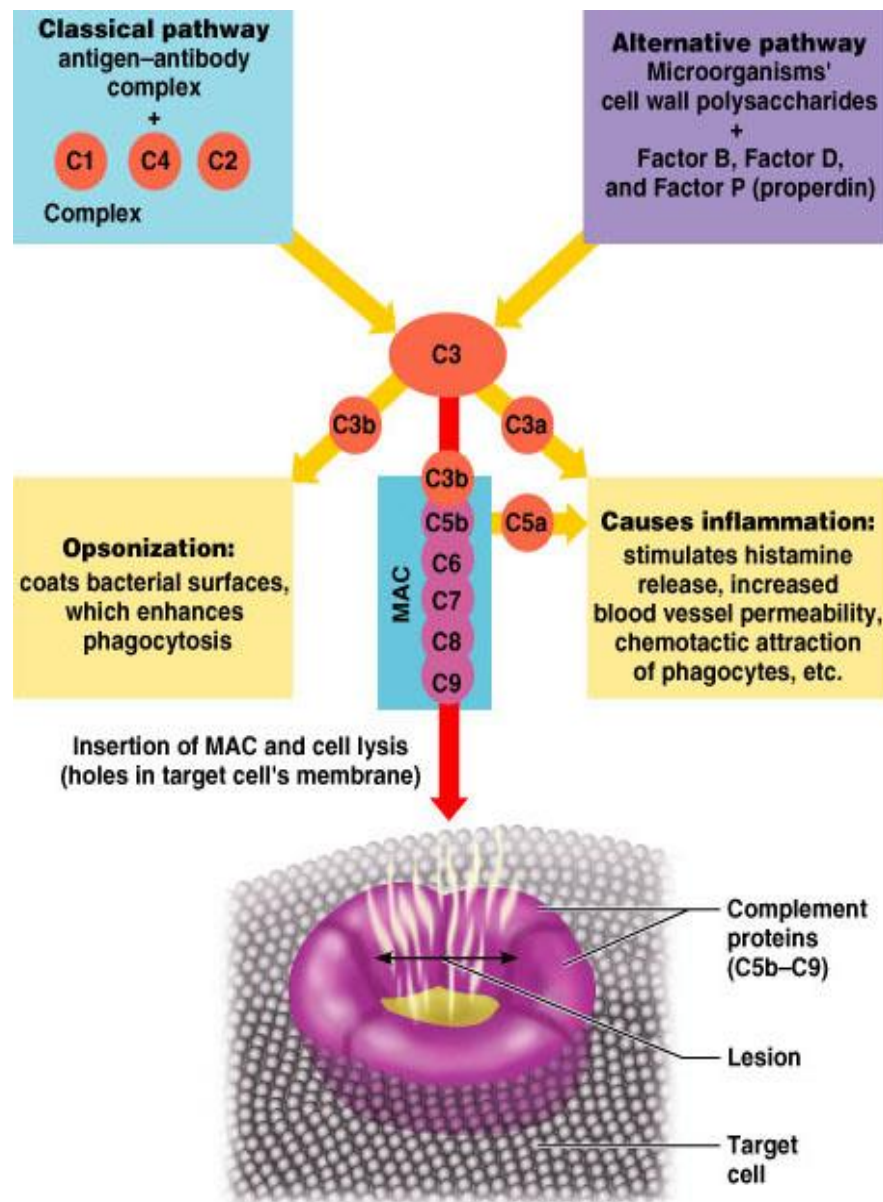
① Anafilatoxinele C_{3a} și C_{5a} :

- VD
- creșterea permeabilității capilare
- spasmul musculaturii netede
- efect chemotactic - C_{5a}

② C_{3b} ⇒ rol de opsonină

③ C_{5b-9} = complexul de atac membranar

⇒ citoliza osmotică a celulelor țintă



Etapa I - Mediatorii PLASMATICI (III)

b) Sistemul KININELOR

- **BRADIKININA (BK)** se formează dintr-un precursor plasmatic inactiv numit *kininogen* sub acțiunea factorului XII (Hageman) activat
- **acțiuni:**
 - **VD**
 - creșterea permeabilității capilare
 - spasmul musculaturii netede bronșiolare și intestinale
 - *durere* (factor algogen)

c) Sistemul COAGULĂRII /FIBRINOLIZEI

- activarea coagulării are drept scop:
 - oprirea sângerării la nivelul vaselor lezate
 - crearea substratului pentru procesele reparatorii

INFLAMAȚIA ACUTĂ – Etape

I. Eliberarea și/sau activarea mediatorilor inflamației

II. Reacția VASCULARĂ cu formarea *exudatului* inflamator

III. Reacția CELULARĂ cu formarea *infiltratului celular* inflamator

IV. Procesele reparatorii

Etapa II - REACȚIA VASCULARĂ (I)

■ Caracteristici:

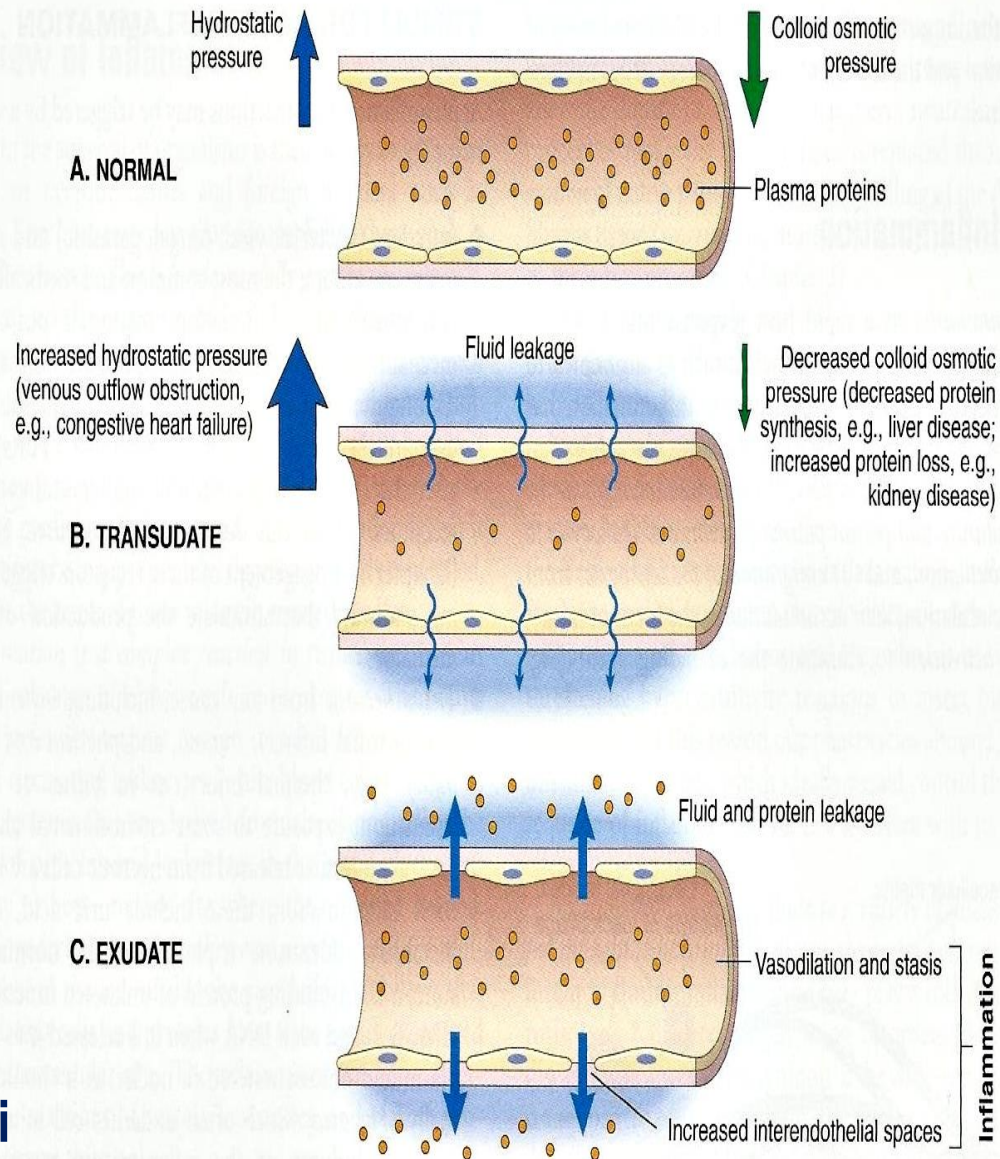
Are la bază 3 procese:

- vasodilatația
- hiperpermeabilizarea vasculară
- staza

Rol: ⇒ **EXUDATUL INFLAMATOR**

■ Avantajele FORMĂRII EXUDATULUI INFLAMATOR:

- ① extravazarea de **lichid** ⇒ diluția toxinelor și a produșilor de catabolism
- ② extravazarea de **proteine**
 - Ig (Ac) ⇒ *apărarea locală*
 - fibrinogen ⇒ fibrină ce *favorizează* *afrontarea marginilor plăgii*
- ③ transferul Ag la nivelul ggl. limfatici



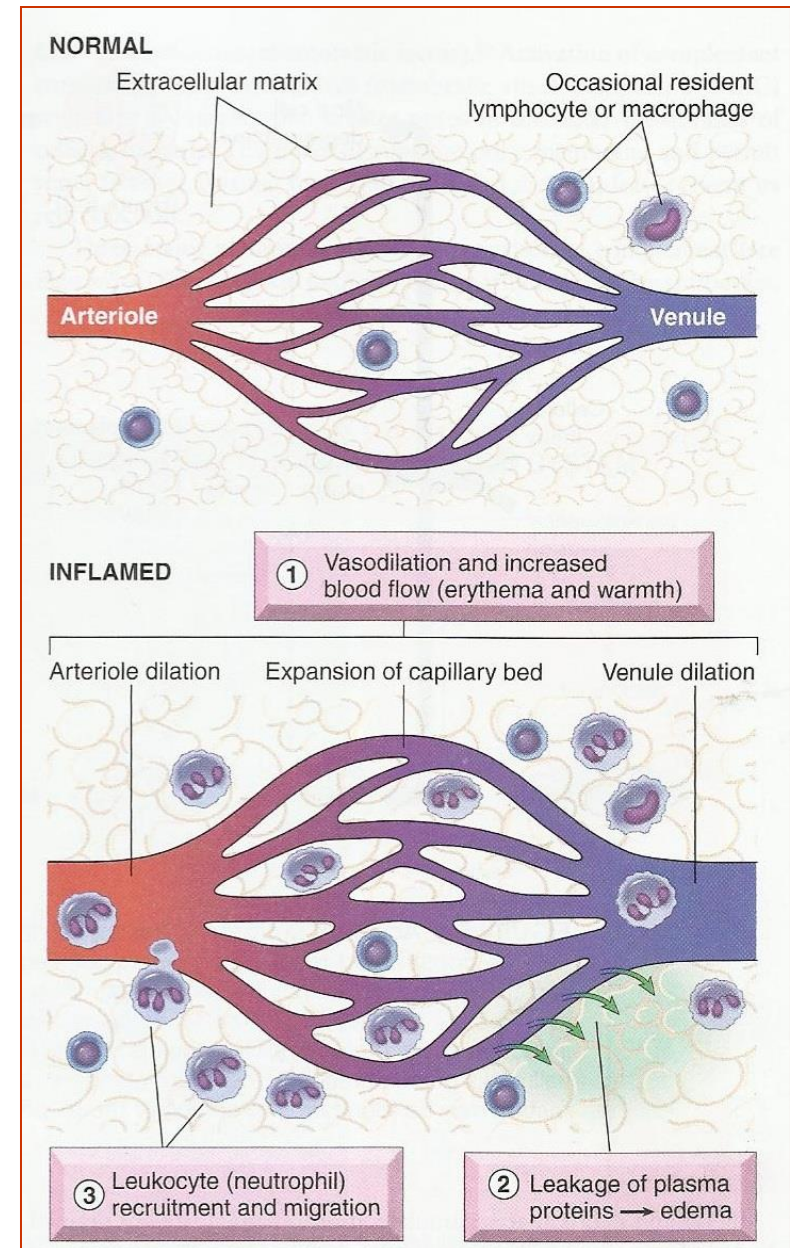
Etapa II - REACȚIA VASCULARĂ (II)

a) Vasodilatația:

- are loc sub acțiunea: HIS, BK, anafilatoxinelor, prostaglandinelor
- determină \uparrow fluxului sanguin local (hiperemie) responsabile de:
 - roșeață locală - RUBOR
 - creșterea temperaturii locale - CALOR

b) Hiperpermeabilizarea VASCULARĂ:

- constă în **lărgirea joncțiunilor dintre celulele endoteliale** (datorită contracției celulelor musculare periendoteliale)
- determină trecerea lichidului & proteinelor din vas în interstițiu cu **formarea exudatului inflamator**: > 3 g% proteine și $D > 10^{15}$ cu **tumefierea locală** - TUMOR



Etapa II - REACȚIA VASCULARĂ (III)

c) Modificările VITEZEI DE CIRCULAȚIE a sângelui

- inițial **hiperemie**, ulterior **stază** datorită:
 - creșterii vâscozității sângelui (hemoconcentrație)
 - edemului local care comprimă vasele
 - formării microtrombilor (stimularea aderenței și agregării trombocitare)
- consecințe: **hipoxie celulară** ⇒ modificări metabolice și leziuni endoteliale

d) Modificările METABOLICE din focarul inflamator

① **glicoliza anaerobă** cu scăderea rezervelor de ATP & acidoză locală

② **alterarea repartiției apei și ionilor (! hiperpermeabilizare)** cu:

- edem inflamator ⇒ acumularea apei în interstițiu
- transmineralizare ⇒ ieșirea K^+ + pătrunderea Na^+ în celule

③ **eliberarea ac. arahidonic (! degradarea lipidelor mb)** ⇒ ↑ sinteza derivaților săi

④ ↑ **catabolismului proteic** (sub acțiunea proteazelor eliberate din fagocite)

⑤ **acumularea factori algogeni (H^+ , BK și PGE) + edemul** ⇒ *durerea* - DOLOR

INFLAMAȚIA ACUTĂ – Etape

I. Eliberarea și/sau activarea mediatorilor inflamației

II. Reacția vasculară cu formarea *exudatului* inflamator

III. Reacția CELULARĂ cu formarea *infiltratului celular* inflamator

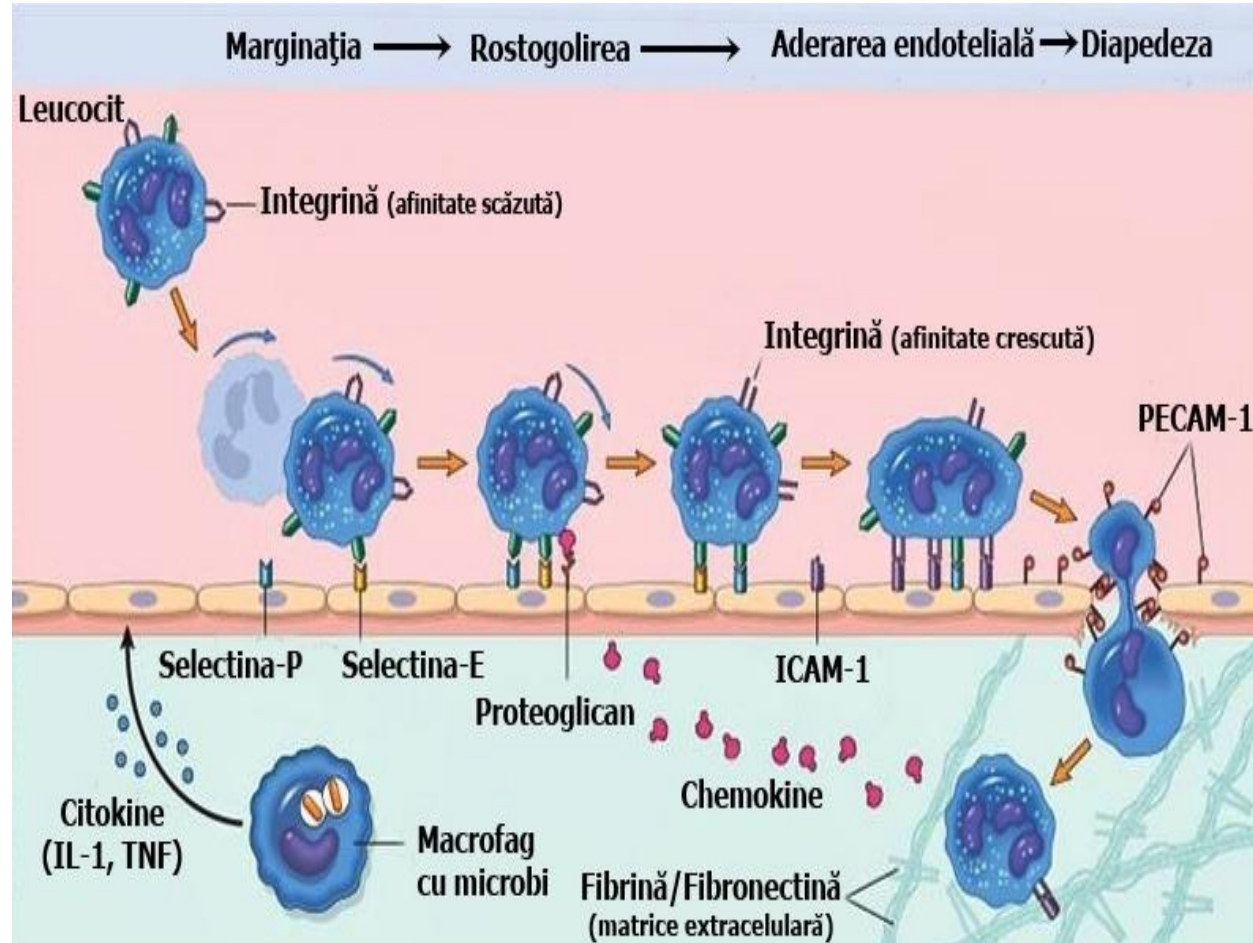
IV. Procesele reparatorii

Etapa III – REACȚIA CELULARĂ (II)

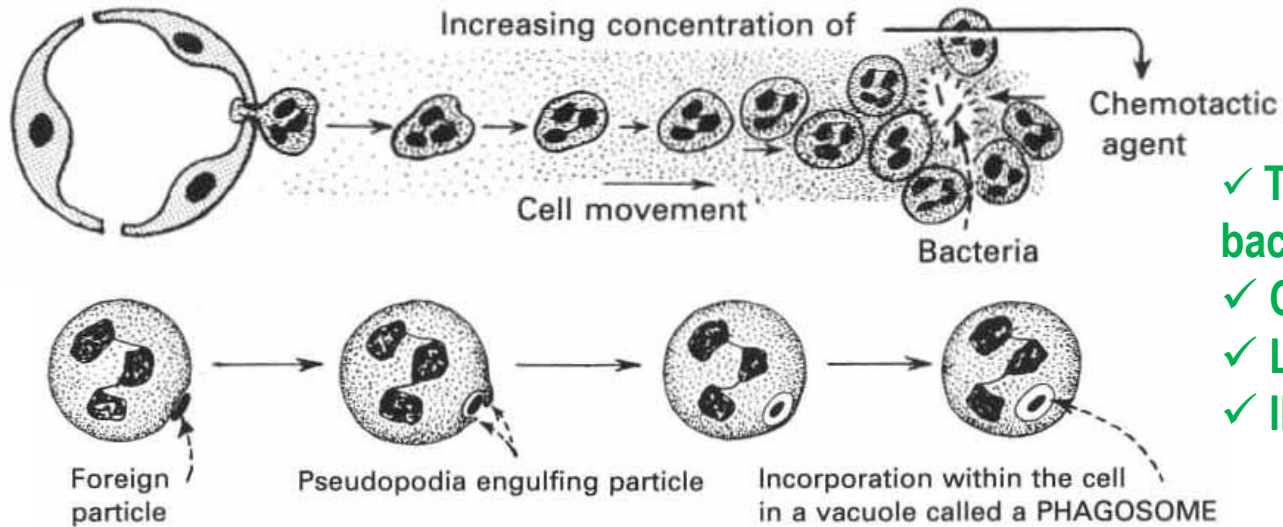
▪ Caracteristici

Rol: ⇒ formarea **INFILTRATULUI CELULAR INFLAMATOR** în următoarele etape:

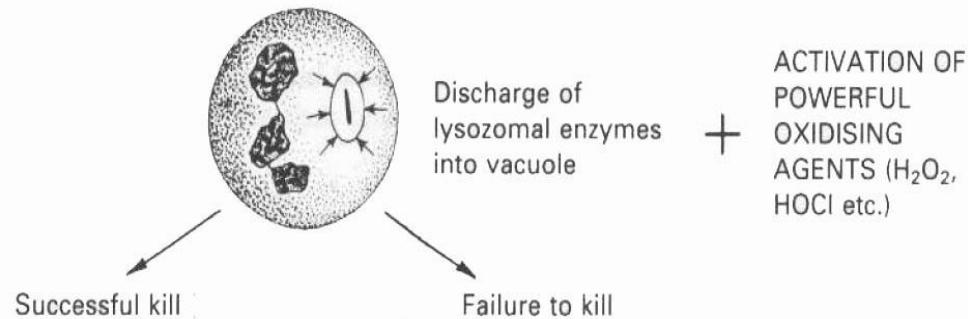
- ① **Marginația**
- ② **Rostogolirea și aderarea** leucocitelor la suprafața endoteliului vascular
- ③ **Migrarea, diapedeza și trecerea în interstițiu**
- ④ **Chemotaxia**
- ⑤ **Fagocitoza**



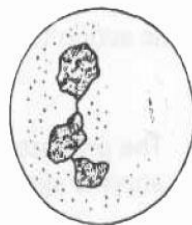
Etapa III – REACȚIA CELULARĂ (III)



- ✓ Toxine bacteriene
- ✓ C5a
- ✓ LT B4
- ✓ IL-8



Bacteria killed and digested. Neutrophil degranulated.



Bacteria resist attack. Neutrophil dies and cell membrane disintegrates. Living bacteria liberated to cause further damage. Bacterial virulence is the most important factor. Occasionally the neutrophils are defective.



INFLAMAȚIA ACUTĂ – Etape

- I. Eliberarea și/sau activarea mediatorilor inflamației
- II. Reacția vasculară cu formarea *exudatului* inflamator
- III. Reacția celulară cu formarea *infiltratului celular* inflamator
- IV. Procesele reparatorii**

Etapa IV – Procesele reparatorii

① Asanarea focarului inflamator

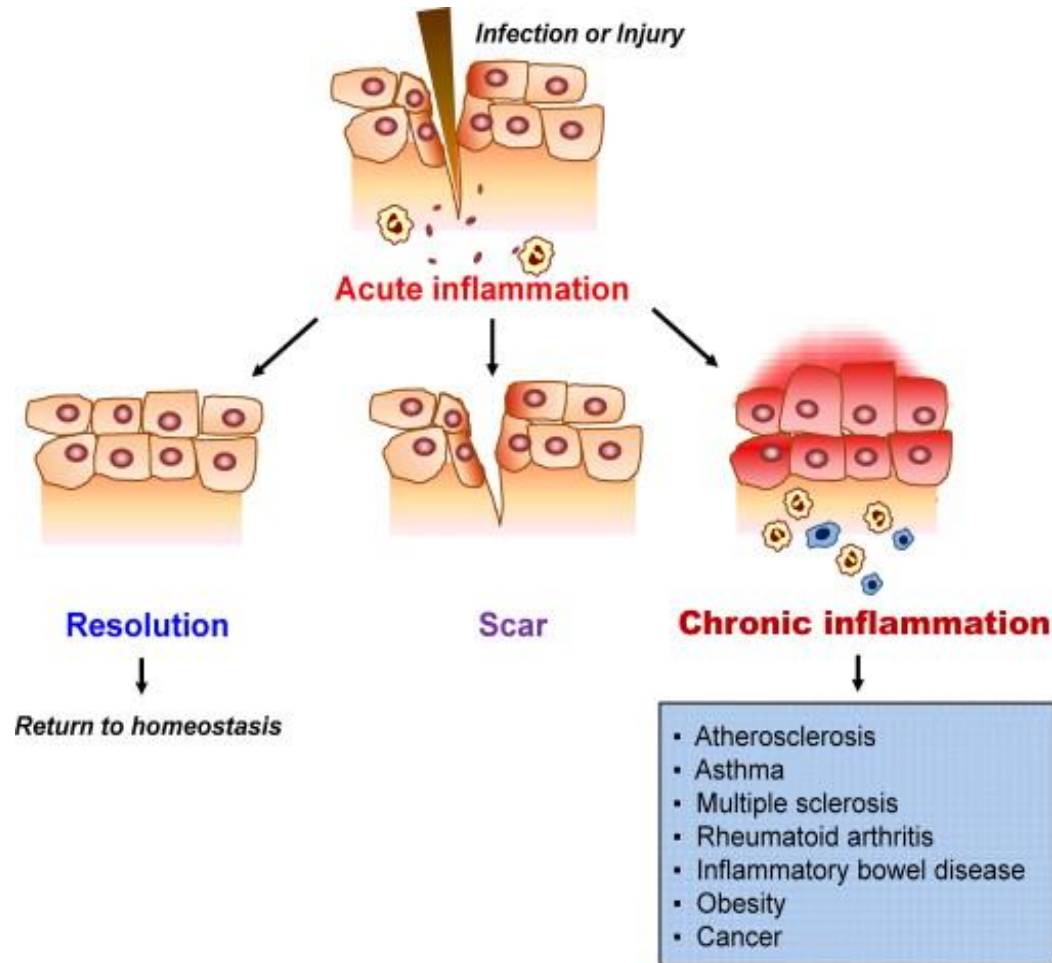
- realizată de către fagocitele activate

② Vindecarea prin regenerarea celulelor (rezoluția)

- posibilă numai în țesuturile ale căror celule prezintă capacitate de diviziune

③ Vindecarea prin cicatrizare

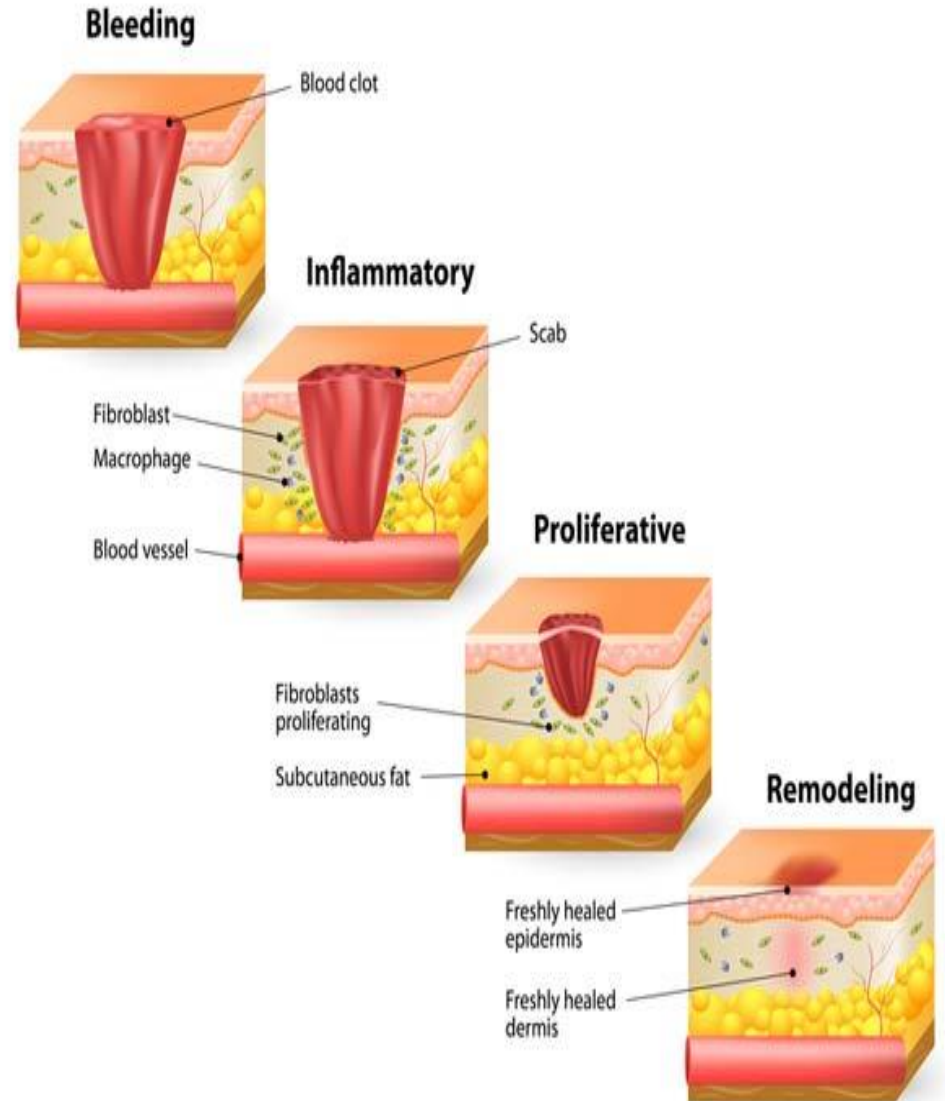
- are loc când a fost lezată stroma conjunctivă



Etapa IV – Vindecarea prin cicatrizare

■ Etape:

1. Activarea coagulării cu formarea **cheagului de fibrină**
2. Colonizarea cheagului cu **fibroblaști și capilare de neoformație**
3. Formarea **țesutului de granulație** care substituie progresiv deficitul de substanță de la baza spre suprafață
4. **Proliferarea celulelor epiteliale** dinspre marginile plăgii peste țesutul de granulație
5. **Proliferarea fibroblaștilor cu fibroză locală**



Etapa IV – Vindecarea prin cicatrizare

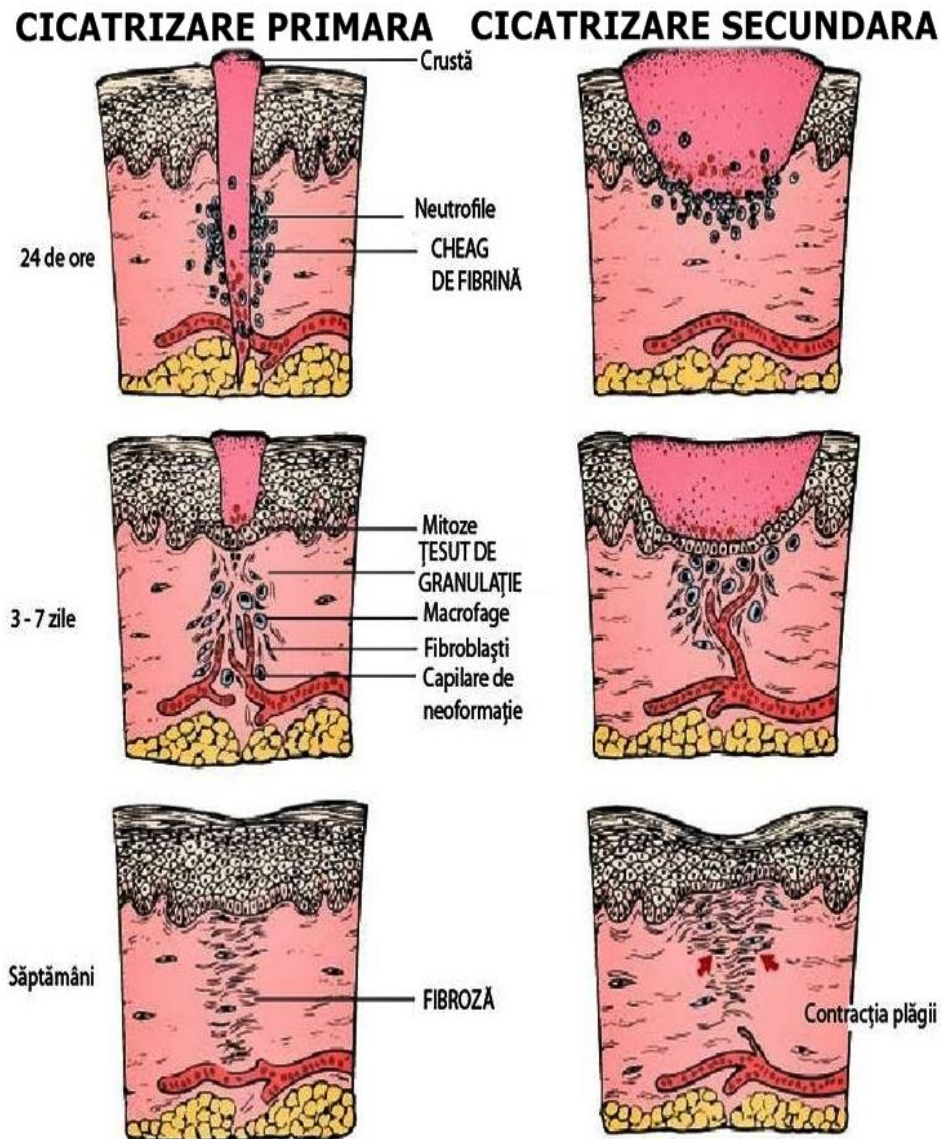
■ Clasificare:

① Cicatrizare PRIMARĂ

- în leziunile tisulare *minime*
- marginile plăgii sunt afrontate (ex. incizii chirurgicale)

② Cicatrizare SECUNDARĂ

- în leziunile tisulare *cu defect mare de substanță* (ex. ulcer, abces)
- etapele cicatrizării sunt aceleași
- necesită o cantitate mai mare de țesut reparator și un timp mai îndelungat



I. Apărarea organismului: tipuri și componente

II. Inflamația ACUTĂ

- Definiție, etiologie
- Caracteristici
- Manifestări
- Etape

III. Inflamația CRONICĂ

- Definiție
- Etiologie
- Caracteristici
- Patogeneză

INFLAMAȚIA CRONICĂ – Definiție, etiologie

- **Definiție:** proces **PATOLOGIC** caracterizat prin coexistența în diferite grade a **inflamației** cu **distrucția tisulară** și cu **procesele reparatorii**
- **Etiologie:**
 - ① **Inflamații cronice secundare inflamațiilor acute**, când agentul etiologic nu este distrus în totalitate de către reacția de apărare
 - ② **Inflamații primar cronice**, în cazul:
 - **infecții** cu microorganisme cu **localizare intracelulară** ⇒ bacterii, fungi, paraziți cu declanșarea inflamației cronice din HS de tip IV (mediată celular)
 - **activării excesive a răspunsului imun** ⇒ cauza inflamației cronice din **bolile autoimune** (artrita reumatoidă, scleroza multiplă)
 - **expunerii cronice la un agent lezional** exogen/endogen:
 - ✓ la nivel pulmonar (ex, depunerea de SiO₂ în silicoză)
 - ✓ la nivel vascular (ex, infiltrarea cu colesterol în ATS)
 - **prezenței unui agent fizic iritativ** (sătură, talc) ⇒ inflamație cr. **granulomatoasă**

INFLAMAȚIA CRONICĂ – Caracteristici

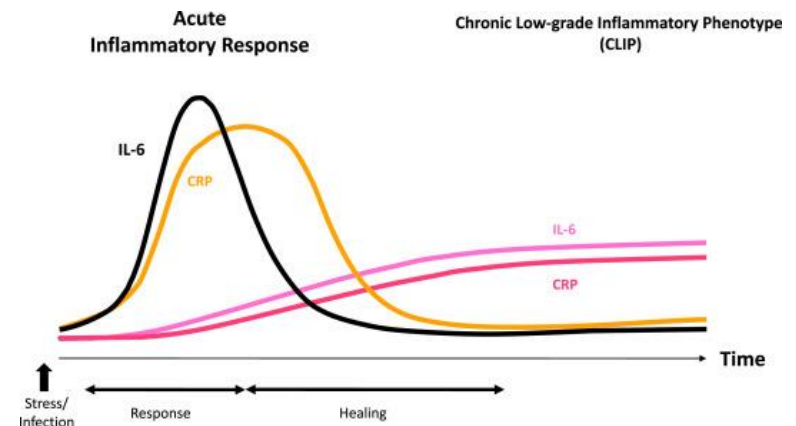
- ① **Durata:** săptămâni - luni
- ② **Modificările vasculare sunt reduse sau absente**
- ③ **Infiltratul celular inflamator** este bogat în **mononucleare:**
 - macrofage (principala celulă implicată)
 - limfocite
 - plasmocite
- ④ **Distrucția tisulară** este consecința persistenței agentului lezional și a atragerii celulelor inflamatorii
- ⑤ **Procesele reparatorii** sunt dominate de:
 - **PROLIFERAREA ȚES. CONJUNCTIV cu FIBROZĂ**
 - **ANGIOGENEZA LOCALĂ**



Inflamația cronică de grad redus

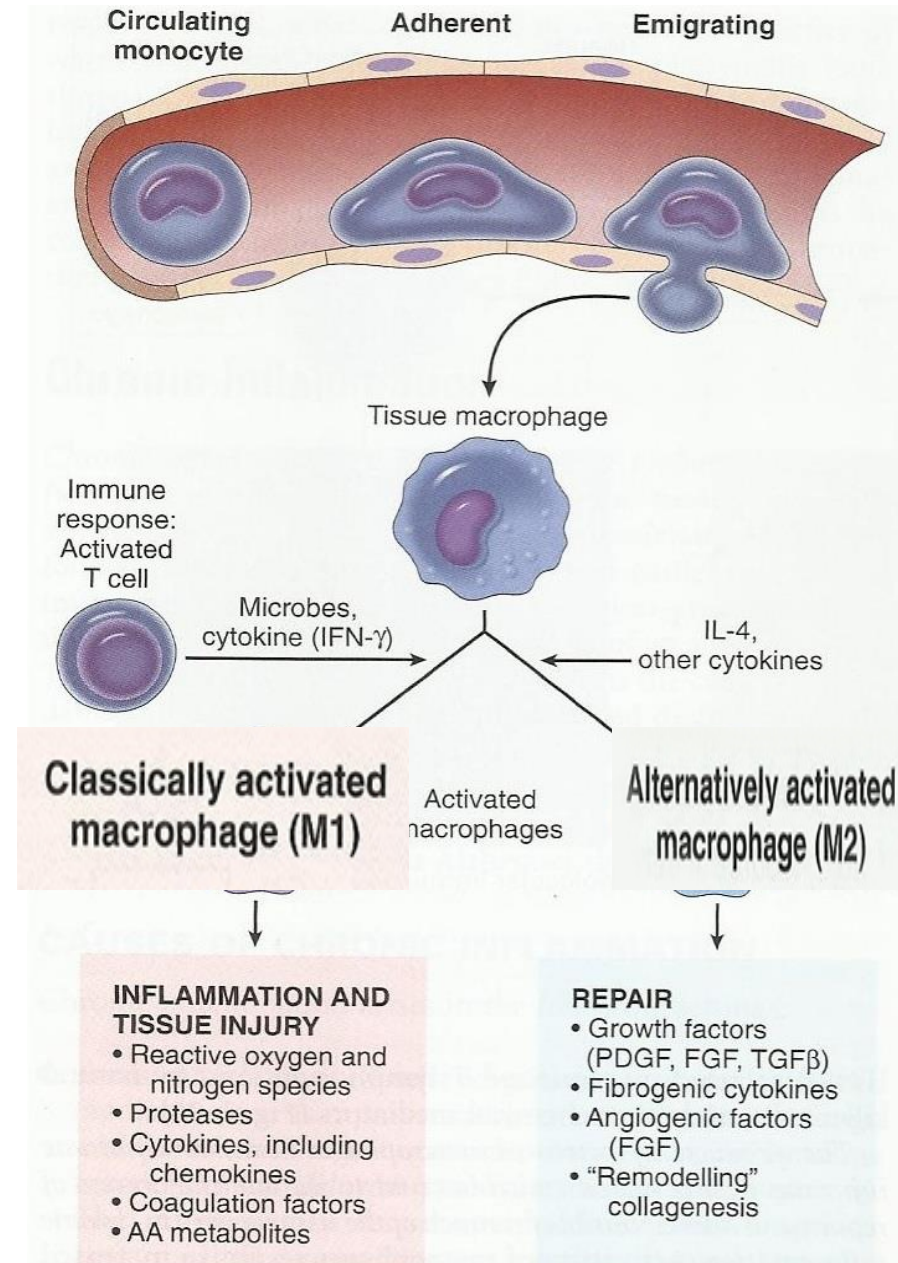
= mecanism patogenic comun în:

- bolile cardio-metabolice, astm
- maladii neurodegenerative
- cancer



B. INFLAMAȚIA CRONICĂ – Rolul MACROFAGULUI

- Macrofagele dețin **rolul central** în **inflamația cronică** fiind activate prin:
 - mecanism **non-imun** (*infecțios*)
 - mecanism **imun** (*citokine*)
- Acțiuni:
 - a) **Întreținerea inflamației și** producerea de **distrucții tisulare** via eliberarea de: *enzime lizozomale, specii reactive de oxigen și azot, citokine și alți mediatori chimici*
 - b) **Activarea proceselor reparatorii** cu:
 - fibroză
 - angiogeneză
 - remodelare tisulară



B. INFLAMAȚIA CRONICĂ – Granulomul INFLAMATOR

▪ Granulomul INFLAMATOR

– este **leziunea caracteristică** inflamației **cronice**

– alcătuit din:

① **Miez** format din:

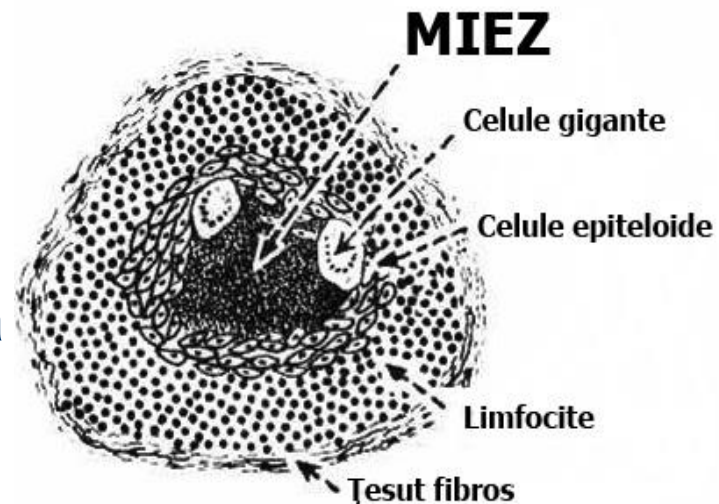
– *celule epiteloide* (macrofage transformate sub acțiunea citokinelor)

– *celule gigante multinucleate* numite *celule Langhans* (formate prin fuziunea celulelor epiteloide în vederea fagocitării de particule mari)

② **Înveliș extern** de limfo-plasmocite

③ **Capsulă de fibroblaști**

Prototipul de inflamație granulomatoasă este **granulomul tuberculos** care prezintă central o leziune caracteristică = *necroza de cazeificare*.





Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Disciplina de Fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIE

Medicină anul III



CURS 1

II. FIZIOPATOLOGIA REACȚIEI FEBRILE

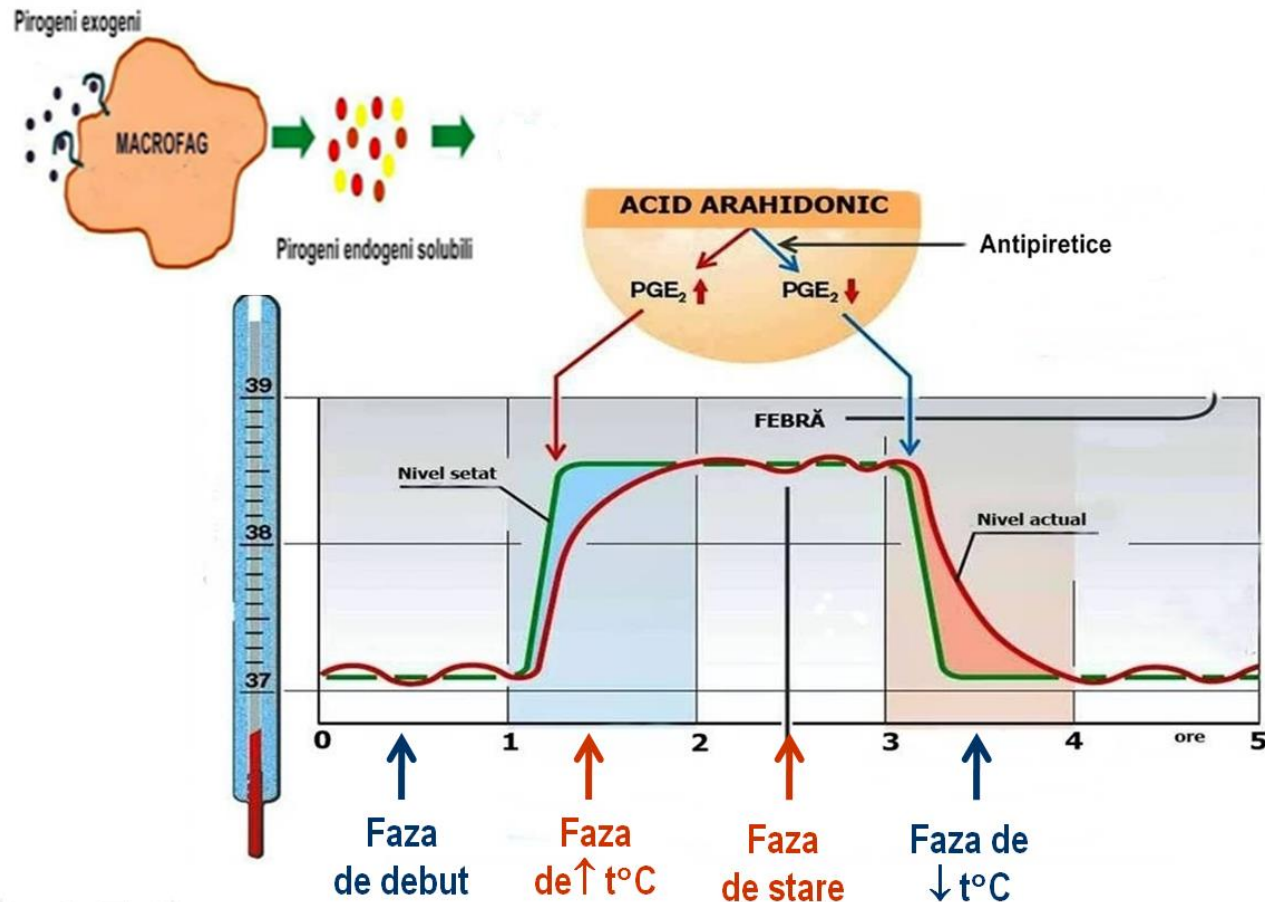
2021

REAȚIA FEBRILĂ

- Definiție
- Factorii pirogeni
- Fazele reacției febrile
- Efectele favorabile/nefavorabile ale reacției febrile
- Manifestările reacției febrile

REAȚIA FEBRILĂ – Definiție

- **Definiție:** reacție nespecifică de apărare a organismului declanșată de **factori pirogeni (exo-și endogeni)** care determină \uparrow $t^{\circ}\text{C}$ corpului peste valoarea normală ca urmare a **creșterii pragului de reglare al termostatului hipotalamic** peste valoarea de referință de 37.1°C



REAȚIA FEBRILĂ – Factorii pirogeni

1. Pirogenii EXOGENI

- **Definiție:** substanțe de origine de origine exogenă care acționează:
 - **direct** \Rightarrow prin inducerea sintezei **PGE₂** la nivel central
 - **indirect** \Rightarrow prin eliberarea **pirogenilor endogeni: IL-1, IL-6, TNF- α**
- **Clasificare:**
 - ① **Microorganisme patogene și toxinele acestora:**
 - endotoxinele bacteriilor Gram (-)
 - exotoxinele bacteriilor Gram (+)
 - virusuri, fungi
 - ② **Complexe Ag-Ac care fixează complementul**
 - ③ **Substanțe chimice**
 - ④ **Medicamente**
 - care în doze mari interferează cu mecanismele de control ale t°C (*atropina, anticolinergice, neuroleptice, antifungice, antineoplazice etc.*)
 - față de care pacienții sunt sensibilizați (*penicilina, etc.*) \Rightarrow r. de HS & febrilă

REAȚIA FEBRILĂ – Factorii pirogeni

2. Pirogenii ENDOGENI

- **Definiție:** citokine produse de celule și eliberate în circulație

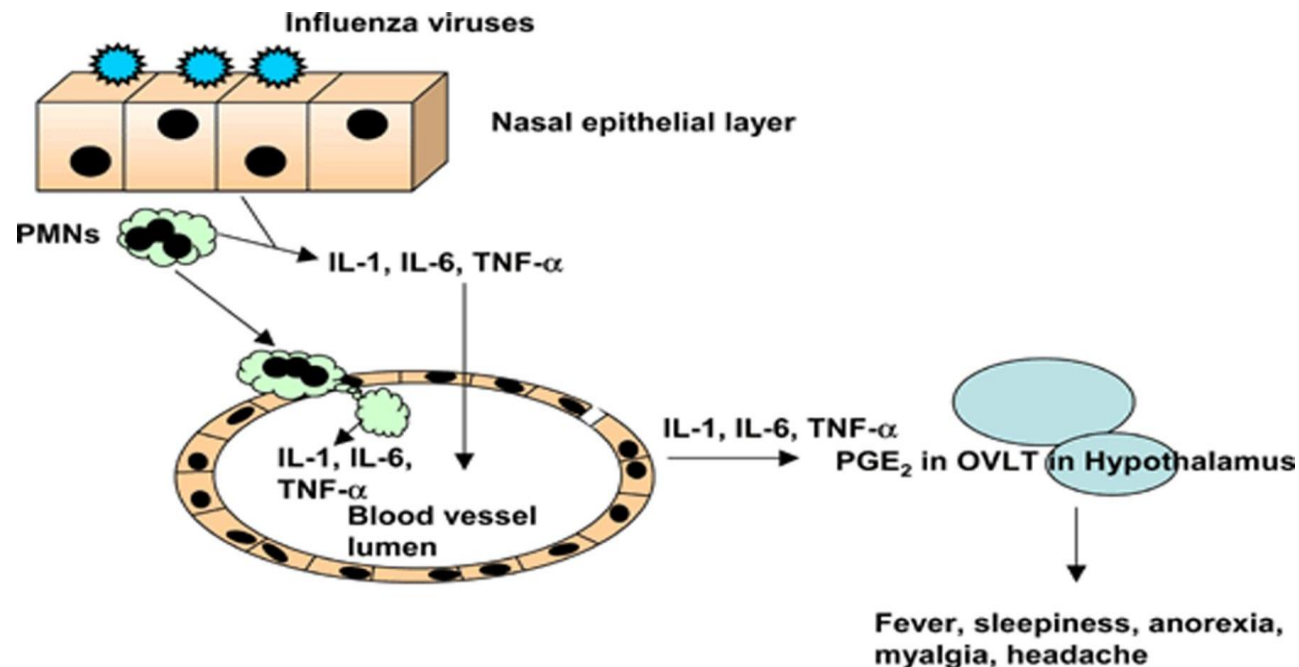
- celulele inflamatorii: **micro-/macrofage, limfocite**
- celulele tumorale: în leucemii, limfoame

- **Tipuri:**

- **IL-1 și TNF- α**
- **IL-6**
- **IFN**

- **Efecte biologice:**

- **centrale**
- **periferice**



a) Efectele CENTRALE ale pirogenilor ENDOGENI

- **Sediul acțiunii:** ARIA PREEPTICĂ (hipotalamusul anterior)

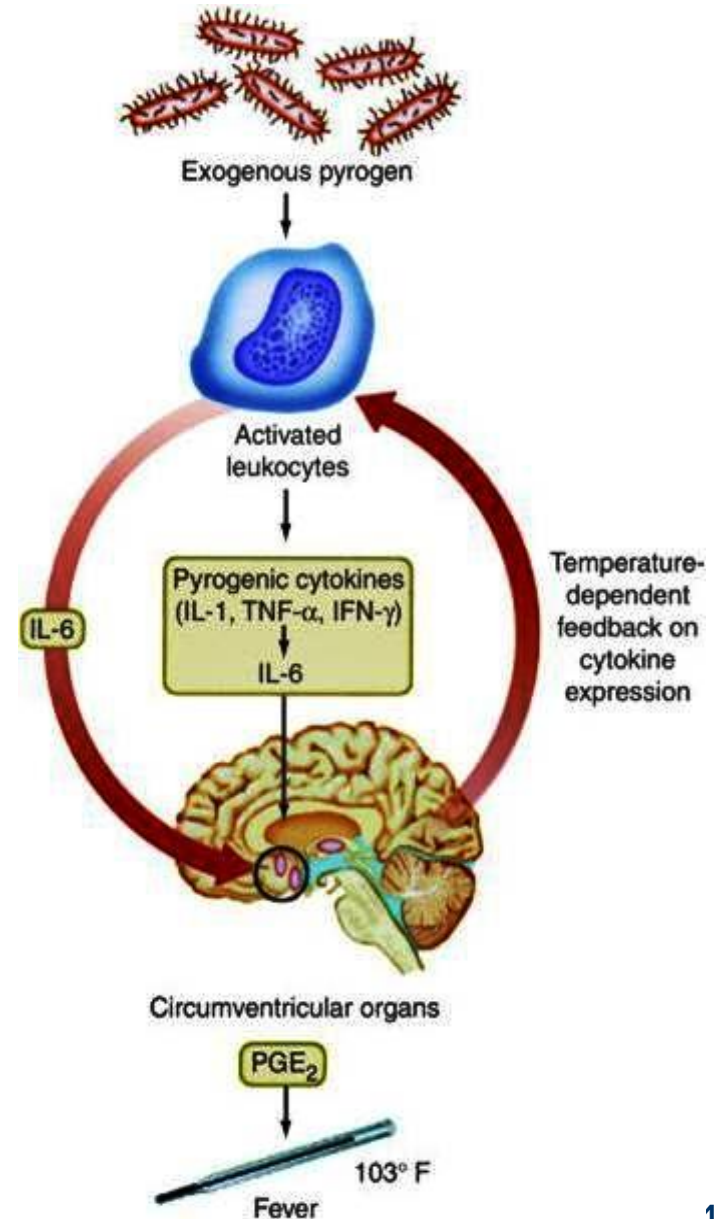
① La nivelul celulelor endoteliale

- *mecanism:* activarea ciclooxigenazei
- *efect:* ↑ eliberarea de **PGE₂**

② La nivelul neuronilor PGE₂ det:

- *mecanism:* ↑ AMPc
- *efect:* ↑ pragului de reglare al termostatului hipotalamic

- **Consecința:** declanșarea reacției febrile



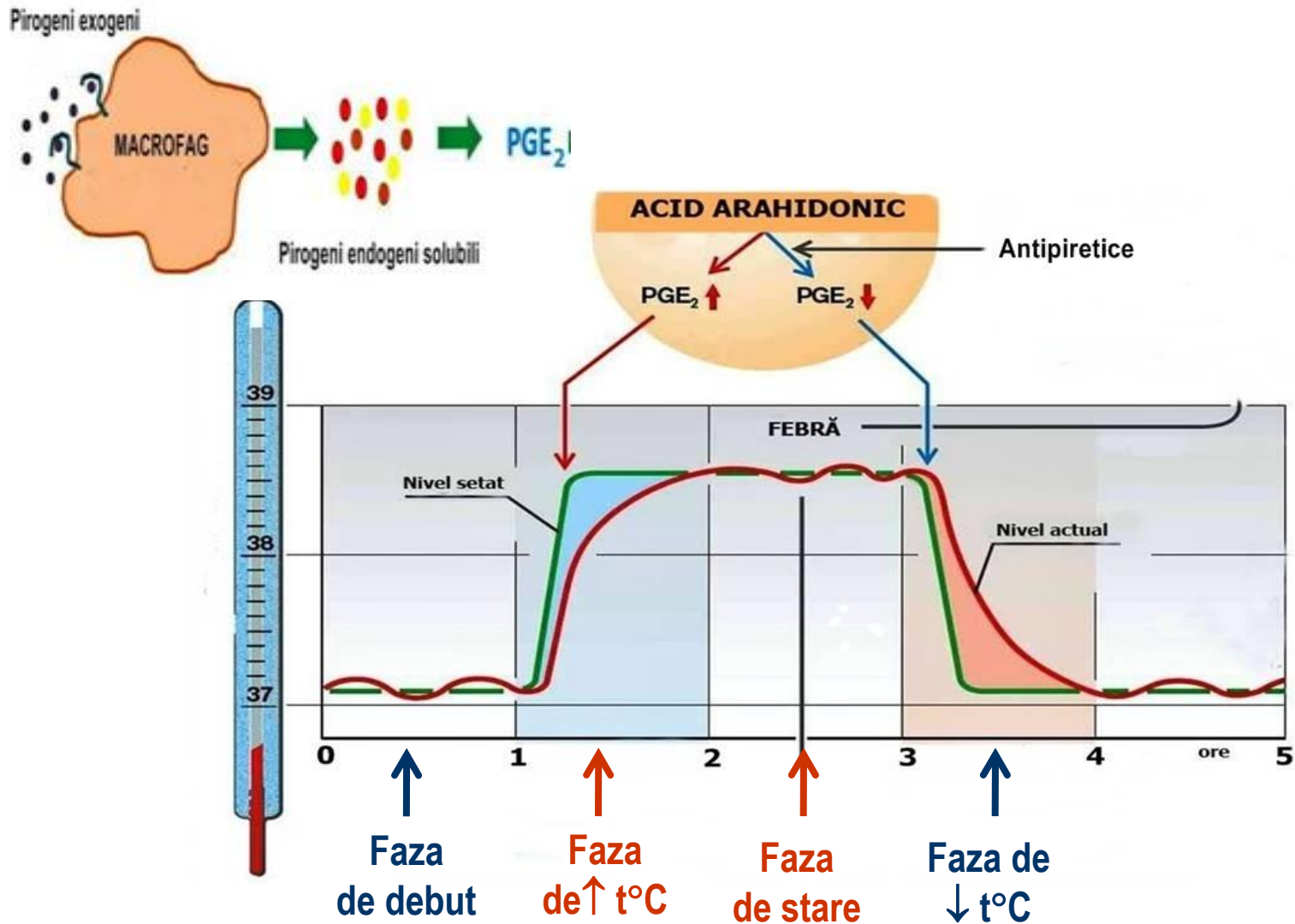
b) Efectele PERIFERICE ale pirogenilor ENDOGENI

	Efecte PERIFERICE	Consecințe
1.	↑ Sinteza derivaților acidului arahidonic	Activarea reacției inflamatorii
2.	↑ Mobilizarea leucocitelor de la nivelul MOH	Leucocitoză
3.	↑ Expresia moleculelor de adeziune la nivelul endoteliului vascular	↑ Aderarea leucocitelor
4.	↑ Sinteza de IL-8	↑ Chemotaxia/migrarea locală a fagocitelor
5.	Efect de chemokine	
6.	↑ Eliberarea enzimelor lizozomale	Activarea fagocitozei
7.	↑ Sinteza proteinelor de fază acută (IL-6)	Efecte pro/antiinflamatorii
8.	↓ Nivelul seric de Fe, Cu, Zn	↓ Multiplicarea bacteriană
9.	↑ Activitatea limfocitelor B și T	↑ Imunitatea ADAPTATIVĂ
10.	↑ Producția de IFN antivirali	

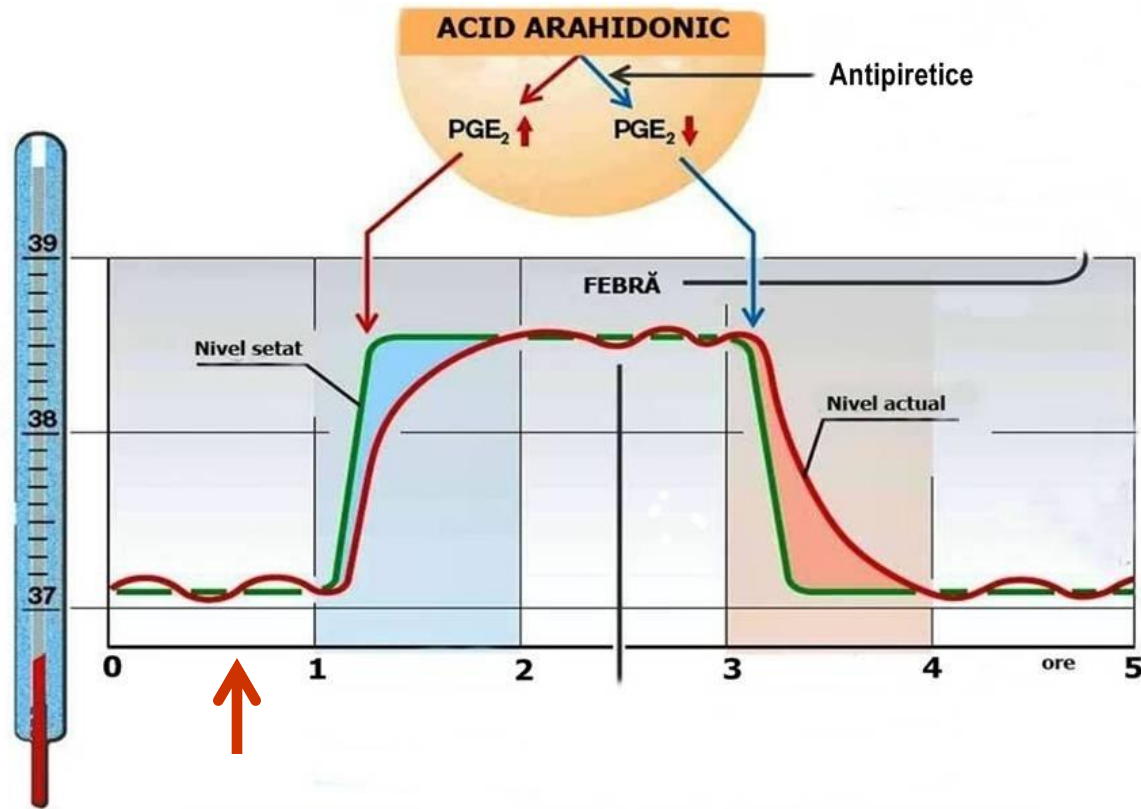
- **Pe termen lung efecte nefavorabile:** accelerarea catabolismul muscular + bilanț azotat negativ ⇒ ↓ ponderală în febra prelungită & șoc toxic

REAȚIA FEBRILĂ – Fazele reacției febrile

▪ Patogeneză: 4 faze evolutive



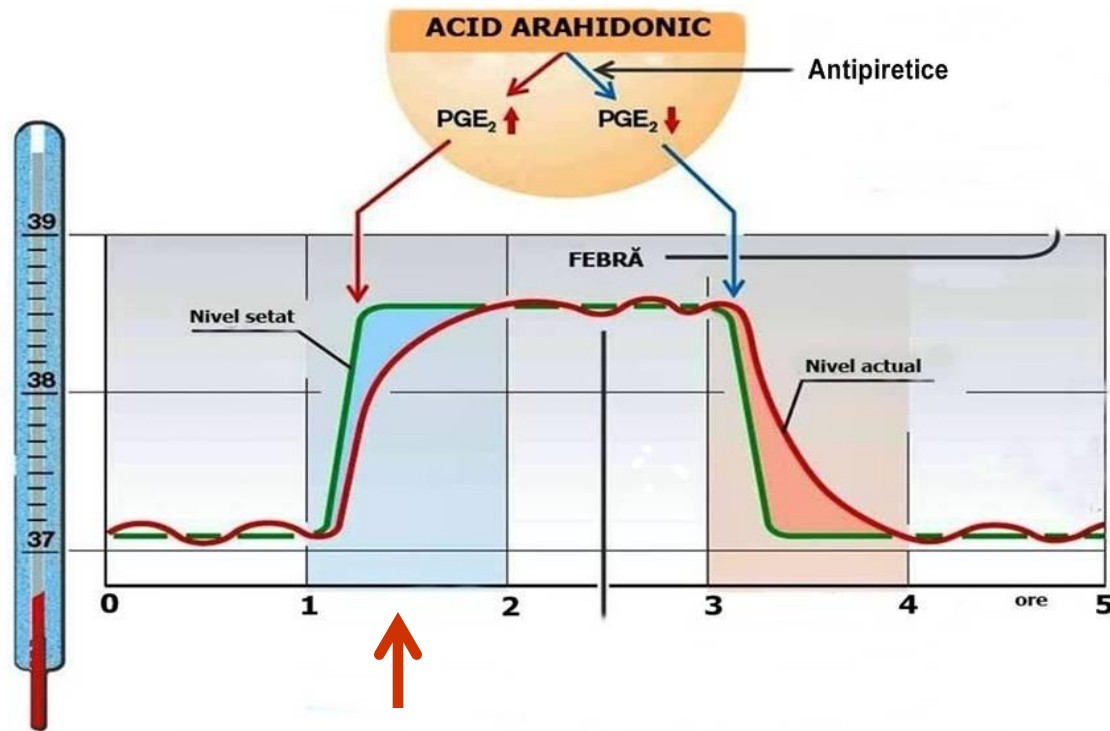
REAȚIA FEBRILĂ – Fazele reacției febrile



1. Faza de DEBUT sau PRODROMALĂ

- pragul de reglare al centrilor termoreglatori este **NEMODIFICAT**
- apar **manifestări nespecifice**: *astenie, cefalee, mialgii, artralгии* determinate de **efectele periferice ale pirogenilor endogeni**

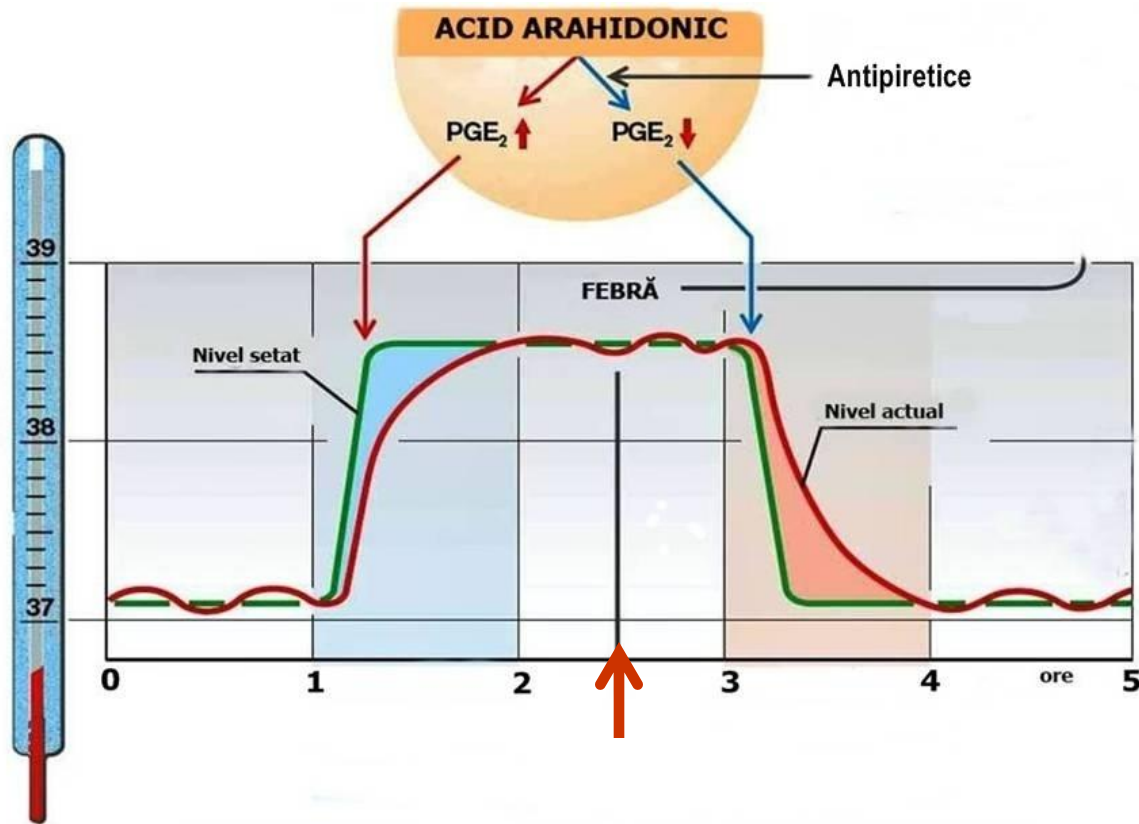
REAȚIA FEBRILĂ – Fazele reacției febrile



2. Faza de CREȘTERE A TEMPERATURII

- pragul de reglare al centrilor termoreglatori **crește > 37°C**
- se activează mecanismele care se **opun tendinței de răcire a organismului**
 - ↓ **termoliza** prin V.C. cutanată ⇒ *paloare, tegumente reci, senzația de frig*
 - ↑ **termogeneza** prin ↑ tonusului musculaturii scheletale ⇒ *frison, tremor*

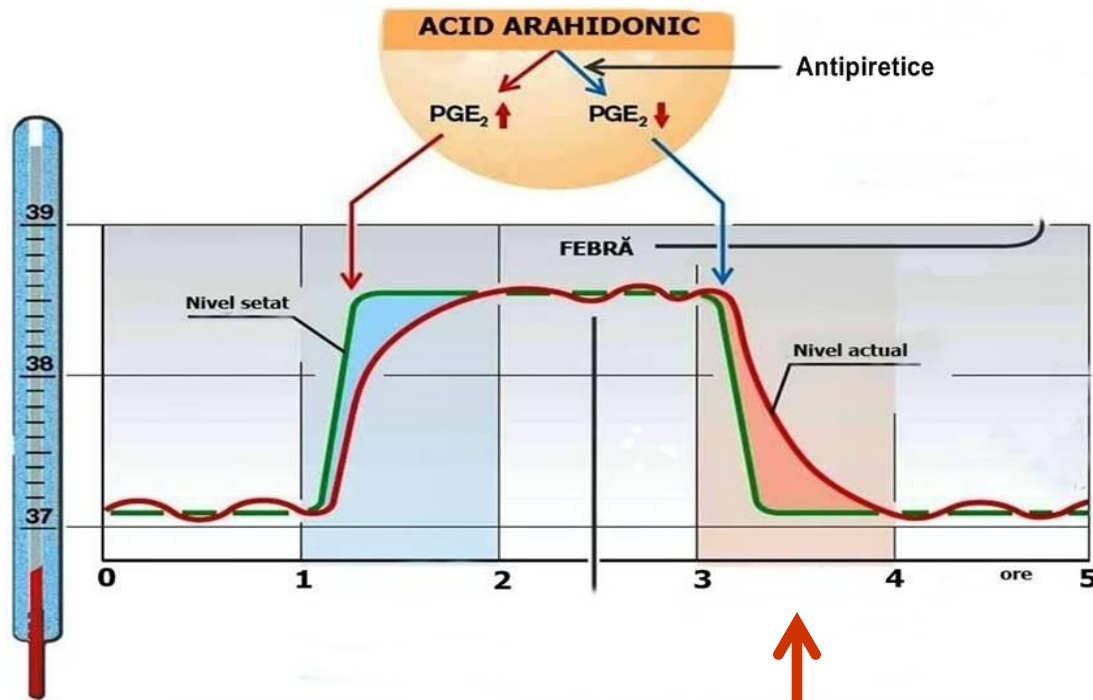
REAȚIA FEBRILĂ – Fazele reacției febrile



3. Faza de STARE

- echilibru **termoliză-termogeneză** la un nivel **superior**
- **VD cutanată** ⇒ ↑ transferul de căldură dinspre spre periferie
- manifestări determinate de **febră** ⇒ *tahicardie, tahipnee, sete, oligurie, obnubilare*

REAȚIA FEBRILĂ – Fazele reacției febrile



4. Faza de REVENIRE a temperaturii la normal

- pragul de reglare al centrilor termoreglatori **revine la normal**
- se activează mecanismele care se **opun tendinței de supraîncălzire a organismului**:
 - ↑ **termoliza** prin **V.D. cutanată** (*transpirații abundente*) & ↑ **diurezei** ⇒ *risc de hipotensiune arterială*
 - ↓ **termogeneza** prin ↓ tonusului musculaturii scheletale

REAȚIA FEBRILĂ – Efecte

a) Efectele FAVORABILE:

- ↑ capacitatea de APĂRARE a organismului față de infecții prin efect

BACTERICID / BACTERIOSTATIC și ANTIVIRAL

	Efect FAVORABIL	Consecințe
1.	Efectele periferice ale pirogenilor endogeni	Stimularea imunității NATIVE și ADAPTATIVE
2.	Eliberarea enzimelor lizozomale și autodigestia celulelor alterate	Împiedicarea multiplicării bacteriene/replicării virale în celulele infectate
3.	Inducerea sintezei proteinelor de șoc termic (Heat Shock Proteins, „HSP”)	Creșterea răspunsului limfocitelor la antigenii microbieni Efect antiapoptotic

REAȚIA FEBRILĂ – Efecte

b) Efectele NEFAVORABILE:

	Efect NEFAVORABIL	Consecințe
1.	↑ cu 1°C a temperaturii necesită ↑ consumului celular de O ₂	<ul style="list-style-type: none">▪ Accelerarea metabolismului are efecte nefavorabile la pacienții cu:<ul style="list-style-type: none">– afecțiuni cardiovasculare– afecțiuni cerebrale
2.	Tulburări ale activității mentale în: <ul style="list-style-type: none">– febra înaltă: 39-41°C– hiperpirexia: > 41°C	<ul style="list-style-type: none">▪ La adult: delir și stupor▪ La copii: convulsii febrile
3.	Teratogen	<ul style="list-style-type: none">▪ În primul trimestru de sarcină, un singur episod febril cu t°C ≥ 37°C dublează riscul apariției unor defecte de tub neural la făt

REAȚIA FEBRILĂ – Manifestări

1. Manifestări CARDIOVASCULARE

Manifestare	Caracteristici
Modificarea FC	<ul style="list-style-type: none">▪ ↑ paralel cu febra (cu 10 -15 b/min pentru fiecare 1°C)
Modificarea DC	<ul style="list-style-type: none">▪ ↓ în timpul frisonului puternic ca urmare a ↑ RVP▪ ↑ în faza de stare ca urmare a ↑ consumului de O₂

- **Efecte:** ↑ marcată a FC, DC și a necesarului de O₂ reprezintă **factor PRECIPITANT** al decompensării în **INSUFICIENȚA CARDIACĂ**

REAȚIA FEBRILĂ – Manifestări

2. Manifestări RESPIRATORII

▪ Cauze:

- **acumularea CO_2** la nivelul centrilor respiratori prin \downarrow fluxului sanguin cerebral în timpul **frisonului**
- \uparrow **temperaturii sângelui** care irigă centrii respiratori în **faza de stare**

▪ Efecte:

① Modificări ale VENTILAȚIEI

- \uparrow frecvența respiratorie (polipnee) și debitul ventilator
- \downarrow volumului curent în scopul \uparrow termolizei

② Modificări ale GAZELOR RESPIRATORII

- \downarrow PaO_2 și $\downarrow\downarrow$ $\text{PaCO}_2 \Rightarrow$ **ALCALOZĂ RESPIRATORIE**

REAȚIA FEBRILĂ – Manifestări

3. Manifestări DIGESTIVE

- ↓ motilitatea și secreția glandelor tubului digestiv ⇒ **INAPETENȚĂ +**
 - ↑ catabolismului celular (pirogenii endogeni)
 - pierderi lichidiene (transpirații profuze)
- } **SCĂDERE PONDERALĂ**
(în sindromul febril prelungit)

4. Manifestări NERVOASE

- agravarea unui **EDEM CEREBRAL**
- ↓ pragului convulsivant ⇒ **DECOMPENSAREA TULBURĂRILOR MENTALE PREEXISTENTE**
- **CONVULSII FEBRILE:**
 - benigne/minore la copiii sănătoși
 - cu risc/prelungite la cei cu tulburări neurologice

REAȚIA FEBRILĂ – Manifestări

5. Modificări METABOLICE și UMORALE

Modificare	Caracteristici
▪ ↑ Metab.energetic	▪ Crește (cu 15% pentru $1^{\circ}\text{C} > 37^{\circ}\text{C}$)
▪ ↑ Catabolismul proteinelor musculare	▪ Bilanț azotat negativ cu eliberare de AA: – utilizați pentru sinteza hepatică a reactanților de fază acută \Rightarrow disproteinemie și ↑ VSH – utilizați ca substrat pentru neoglucogeneză \Rightarrow hiperglicemie – eliminați prin urină \Rightarrow aminoacidurie
▪ ↑ Catabolismul osos	▪ Calciurie
▪ Alterarea metabolismului hidromineral	▪ Deshidratare globală extra- și intracelulară: – pierdere de apă $> \text{Na}^+$ (lichidul sudoral hipoton) – deshidratare e.c. hipertona \Rightarrow apa iese din celule și survine deshidratarea i.c. \rightarrow senzația de sete