

6. Revell M, Greaves I, Porter K: Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. În: J Trauma. 2003, vol. 54, p.S63-S67.

STATUTUL BIOCHIMIC ȘI IMUN LA PACIENȚII CU SEPSIS

Danu Glavan, Valeriu Cuciuc, Veronica Cernit

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Biochemical and immune status in patients with sepsis

Sepsis is considered one of the leading causes of death worldwide. It is a complex pathophysiological disorder arising from systemic inflammatory response to infection. The defense in sepsis consists of innate and adaptive immune system responses. White blood cells (WBC) participate actively in this response. Their mediators and enzymes fight with the infection, but they also injure the endothelium and other structures, producing multi-organ failure syndrome with sequels in the biochemical analysis. The aim of this study was the evaluation of immunological and biochemical status of patients diagnosed with sepsis syndrome.

Rezumat

Sepsisul este considerat una din cauzele principale ale mortalității în lume. Acest sindrom este o tulburare fiziopatologică complexă ce rezultă din răspunsul inflamator sistemic la o infecție. Apărarea în sepsis constă din răspunsul imunității înăscute și dobândite. La aceasta participă activ leucocitele. Mediatorii și enzimele lor luptă cu infecția, dar, deasemenea, lezează endoteliul și alte structuri, ducând la sindromul insuficienței multiple de organe cu repercusiuni în analizele biochimice. Scopul acestui studiu a fost evaluarea statutului imunologic și biochimic la pacienții diagnosticați cu sepsis.

Introducere

Sepsisul reprezintă o problemă majoră cu care se confruntă zi de zi specialiștii unităților de terapie intensivă, morbiditatea și mortalitatea fiind în continuă creștere. Conform datelor European Society of Intensive Care Medicine / Society of Critical Care Medicine și International Sepsis Forum, sepsisul constituie 18 milioane cazuri anual în lume cu rata generală a mortalității de aproximativ 30% (după datele “Campania de Supraviețuire în Sepsis” (Barcelona, 2002)).

Sepsisul este o tulburare fiziopatologică complexă. Definiția lui a fost expusă dezbaterilor pe parcursul mai multor decenii. Definiția actuală a sepsisului a fost propusă în anul 1992 la Conferința de Consens a ACCP/SCCM, potrivit căreia sepsisul este răspunsul inflamator sistemic la infecție.

Răspunsul sistemic inflamator reflectă vastitatea mecanismelor sanogenetice primare și secundare care au drept scop menținerea constanței mediului intern și amplifică răspunsul imunoinflamator al organismului la infecție. Anvergura răspunsului imun defensiv al organismului este extrem de largă și antrenează atât mecanisme celulare cât și umorale.

Mecanismele umorale sînt determinate de activarea mediatorilor plasmatici astfel ca factorul Hageman, sistemul complement, sistemul kalicein-kininic precum și cascada coagulării. Aceștia din urmă vor iniția mecanisme moleculare la nivel de genom celular cu sinteza de citokine, prin intermediul activării NF- κ B (*nucleus factor kapa-B*).

Activarea exagerată a celulelor producătoare de citokine poate cauza o eliberare excesivă de interleukine și a altor mediatori ai inflamației, inițiind o reacție agresivă de răspuns inflamator sistemic din partea organismului. De menționat ca participarea mediatorilor sus-numiți în procesul inflamator poate fi examinată ca o reacție de adaptare a organismului la agresiune. În condițiile în care această reacție devine incontrollabilă (eșecul adaptării), sistemul imun este alterat și se produce procesul septic.

În patogenia sepsisului disfuncția imună se formează și se adâncește dominant în populațiile celulare. Defectele imune atestate la bolnavii cu sepsis pot fi percepute ca o *imunodeficiență T-limfocitară-monocitară combinată*. La un defect în veriga populației de T-limfocite, nu are loc compensarea deplină a funcției lor prin activarea fagocitozei sau răspunsului umoral. Dacă o astfel de compensare este inițiată, atunci în scurt timp ea este ramplasată prin decompensare. Severitatea imunodeficienței secundare de tip dat determină supraviețuirea pacienților. Defectele imune în sepsisul grav posedă un caracter atât funcțional cât și morfologic și se atestă practic la toți pacienții. Exotoxinele produse de microorganismele Gram-pozitive posedă proprietăți de superantigeni și activează T-limfocitele (20-30%) cu inducția excesivă de citokine. Limfocitele T-active ulterior sînt supuse apoptozei și instalării deficitului imun secundar preponderent pe contul populației T-limfocitelor.

Citokinemia îndelungată determină depresia răspunsului imun specific cu maxima ce revine la 48 ore după intervenția chirurgicală.

Citokinele, având rolul de mesageri ai răspunsului inflamator al organismului la infecție contribuie la evoluția reacției fazei acute cu sinteza proteinelor fazei acute de către ficat, ele fiind componente ale răspunsului imun în inflamație. Astfel de proteine sînt: fibrinogenul, proteina C-reactivă, proteina manose-binding, feritina, ceruloplasmina, sistemul complement, haptoglobina. Unele proteine ca albumina, transferina, transtiretina, antitrombina și transcortina scad mult în inflamație și pot servi drept marcheri ai gradului inflamației.

Obiective

Analiza raportului procentual și numeric al valorilor fibrinogenului și al limfocitelor la pacienții cu complicații septice, în vederea utilizării lor drept markeri precoce ai sindromului septic.

Metode

Am efectuat un studiu retrospectiv în baza fișelor medicale a 20 de pacienți internați în UTI a Spitalului Clinic Municipal N3, Chișinău, între 2008-2010. Pacienții care au îndeplinit criteriile de includere în studiu au fost investigați în funcție de situația clinică așa cum este definit prin principiile stabilite de către ACCP/SCCM Consensus Committee.

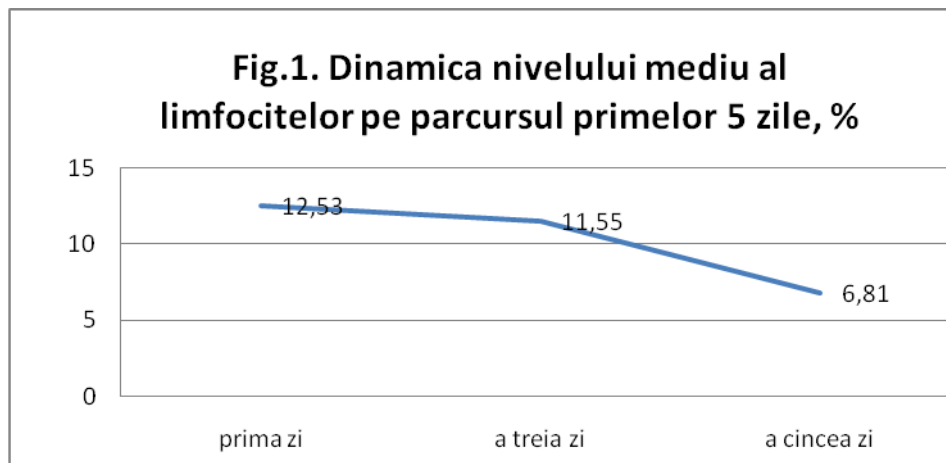
Vârsta medie a pacienților este 52 de ani. Au fost incluși 14 femei și 6 bărbați. 7 dintre pacienți au decedat.

Pentru a face cunoștință cu starea sistemului imun al pacienților, am analizat nivelul mediu de leucocite în sângele pacienților, în particular cel al limfocitelor și neutrofilelor în primele cinci zile. Pentru a evalua statutul biochimic am analizat dinamica fibrinogenului și ai markerilor hepatici pe tot parcursul spitalizării, sistematizînd-o în 4 etape: I - la admitere, II - a doua zi, III - a patra zi și IV - la externare sau înaintea decesului.

Rezultate

Analizînd leucograma pacienților, observăm un nivel mediu ridicat al leucocitelor în primele 5 zile ($11,43 \times 10^9 /l$). Nivelul mediu al limfocitelor (12,12%) este mai mic decît în normă. Nivelul mediu al neutrofilelor este ridicat, observăm o deviere a formulei spre sînga:

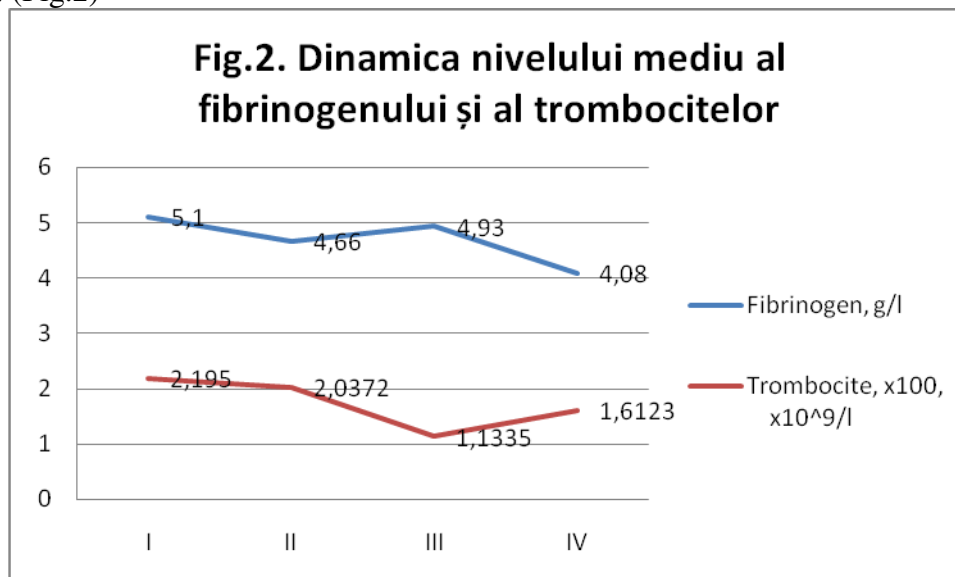
- mielocite: 2,00%
- metamielocite: 3,72%
- neutrofile nesegmentate: 19,85%
- neutrofile segmentate: 61,05%



Nivelul mediu de limfocite este scăzut în prima zi (12,53%) și continuă să scadă până în a cincea zi (6,81%). (Fig. 1)

Nivelul mediu al fibrinogenului la admitere este ridicat (5,10 g / l), scăzând treptat până la ultima etapă (4,08 g / l) până aproape de nivelul superior al normei. (Fig.2)

La internare și în a doua etapă nivelul trombocitelor este în normă, dar scade în etapele următoare. (Fig.2)



La internare, nivelul mediu al bilirubinei indirecte este ușor ridicat (20,14 mmol/l), dar în a treia etapă devine normal (17,41 mmol/l).

Valoarea medie a ALAT este ridicată la admitere (42,3 mmol/l), scăzând până în a treia etapă (17,3 mmol/l) și ridicându-se spre a patra (23 mmol/l).

Dinamica valorii medii a ASAT e asemenea celei a ALAT, fiind ridicat la admitere (32,4 mmol/l), în scădere până la a treia etapă (16,6 mmol / l) și în creștere până în a patra (27 mmol/l).

Valoarea medie a protrombinei este normală, dar aproape de limita inferioară, aceasta se ridică spre etapa a treia (86,9%) și scade la a patra (83,42%).

Coeficientul de corelație dintre protrombină și ASAT este -0,89434 - relația inversă puternică.

Discuții

Analiza datelor obținute relevă o leucocitoză avansată cu devierea moderată a formulei leucocitare spre stînga și apariția în sîngele periferic a 2% mielocite, 3,72% metamielocite și 19,85% neutrofile nesegmentate. O atare deviere a formulei leucocitare indică asupra unui

proces intens regenerativ al maduvei osoase hematopoietice ca răspuns la pierderile de leucocite, care sînt utilizate pentru localizarea procesului inflamator și fagocitoza agenților flogogeni.

Asocierea limfopeniei nu poate fi explicată prin consumul excesiv al limfocitelor în procesul septic, dar prin anergia populațiilor de T limfocite (CD4+, CD8+) (Fig.1). Astfel pe parcursul primelor 5 zile de la debutul sepsisului valorile limfocitelor scad dublu.

Apoptoza excesivă care induce limfopenia marcată crează condiții pentru supresia răspunsului imun în sepsis, gradul de limfopenie fiind strîns corelat cu evoluția sepsisului.

Analiza profilului biochimic al pacienților indică asupra activării reacției fazei acute chiar din primele ore ale instituirii răspunsului generalizat sistemic la infecție, fiind caracterizat printr-o hiperfibrinogenemie moderat severă (5,10 mmol/l). Totodată, corelația fibrinogenului cu numărul de trombocite, care este în limitele normei ($219,5 \cdot 10^9 /l$), în orele de debut ale sepsisului, indică asupra faptului că există un segment de timp pînă la debutul microtrombozei (determinată și de disfuncția endotelială) cu evoluția coagulării intravasculare diseminate, caracteristice sepsisului. Acestui segment de timp îi este caracteristică hiperfibrinogenemia, fiind drept marker al activării răspunsului fazei acute; fapt ce ne permite a considera fibrinogenul unul din markerii precoce nu doar ai inflamației, dar și ai debutului complicațiilor septice.

Ulterior suprimarea fibrinolizei și activarea cascadei coagulării precipită evoluția sindromului CID determinat de tromboza microcirculației cu hipoperfuzia tisulară și apariția condițiilor pentru evoluția insuficienței multiple de organe.

Concluzii

Imunopatogenia sepsisului implică sistemele imunității constituționale de tip celular cât și umoral și se caracterizează prin inhibiția mecanismelor de activare a populațiilor de T (CD4+)-limfocite cât și de B-limfocite (anergia limfocitelor), moment caracterizat prin apariția limfopeniei în frotiul sîngelui periferic. Limfopenia este însoțită de o leucocitoză de la moderat la sever cu devierea formulei leucocitare spre stînga, fapt ce corelează cu gravitatea evoluției sepsisului și denotă amploarea expresiei răspunsului inflamator sistemic al organismului la invazia agentului patogen.

Elevarea nivelului fibrinogenului, nefiind asociat cu trombocitopenia de consum, indică nu doar asupra debutului reacției fazei acute dar și asupra debutului complicațiilor septice.

În absența unor markeri specifici pentru diagnosticul de sepsis, prin analiza indirectă a profilului biochimic al pacientului ar fi posibilă stabilirea aceluși segment de timp ce caracterizează evoluția SIRS-ului în sepsis.

Astfel monitorizarea continuă a profilului biochimic și a hemogramei pacientului critic permite ajustarea corespunzătoare a terapiei adecvate de resuscitare a organismului și prevenirea instituirii complicațiilor septice, în condițiile în care nu există posibilități de a utiliza testele costisitoare specifice pentru diagnosticare precoce a debutului sepsisului.

Referințe

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine..*Chest*. 1992 Jun; 101(6):1644-55.
2. Carre, JE and Singer, M (2008) *Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach*. *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-BIOENERGETICS*, vol. 1777 (7-8) : 763 – 771
3. Fink MP, Heard SO. *Laboratory models of sepsis and septic shock*. *J Surg Res*1990;49:186-19
4. Hakan Guven, MD, Levent Altintop, MD, Ahmet Baydin, MD, Saban Esen, MD, Dursun Aygun, MD, Murat Hokelek, MD, PHD, Zahide Doganay, MD, and Yuksel Bek, PHD,

Diagnostic Value of Procalcitonin Levels as an Early Indicator of Sepsis, AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE _ Volume20, Number 3 _ May 2002

5. Herbert Spapen, Intensive Care Department, University Hospital, Vrije Universiteit Brussels, Brussels, Belgium: *Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure. THE ANATOMICAL RECORD 291:714–720 (2008)*
6. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. *Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. J Immunol. 2001; 166: 6952-63.*
7. Jean-François Dhainaut, MD, PhD; Nathalie Marin, PhD; Alexandre Mignon, MD, PhD; Christophe Vinsonneau, MD: *Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit Care Med 2001 Vol. 29, No. 7 (Suppl.): S42-S47*
8. Jean-Louis Vincent, MD, PhD and Marc Van Nuffelen, MD, Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Free University of Brussels, *Diagnosing Sepsis—Markers, Microarrays, and Multiplexes*, EMERGENCY MEDICINE & CRITICAL CARE REVIEW 2007: 45-47
9. Kovach MA, Standiford TJ, *The function of neutrophils in sepsis*, Current Opinion in Infectious Diseases: June 2012 - Volume 25 - Issue 3 - p 321–327
10. Richard S. Hotchkiss, M.D., and Irene E. Karl, Ph.D. *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis*. N ENGL J MED 2003; 348:138-150 January 9, 2003.
11. SC Tiwari, Sanjay Vikrant, Dept. of Nephrology, AIIMS, New Delhi-110 029: *Sepsis and the Kidney*. Journal of Indian Academy of Clinical Medicine _ Vol. 5 _ No. 1: 44-54
12. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. *The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality*. Crit Care. 2003;7(1):1–2.
13. Ying-Chun Chien, MD, Kuei-Pn Chung, MD, Jih-Shuin Cheng, MD PhD, Hou-Tai Chang, Master, Chong-Jen Yu, MD PhD, *Lymphopenia Is Associated With Worse Outcome In Patients With Severe Sepsis*, Chapter DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A5992

EVIDENȚIEREA PARTICULARITĂȚILOR ATENȚIEI ȘI MEMORIEI ÎN BAZA APLICĂRII TRIADEI DE TESTE ȘULTE-LURIA-BENTON Anatolii Litovcenco¹, Rita Savocikin², Mihaela Litovcenco²

¹Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu"

²Catedra Medicina alternativă și complementară, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The use of a triad of tests Shulte-Luria-Benton to identify peculiarities of attention and memory

The article analyzes the peculiarities of spacial shift of visual attention, auditory and visual memory in children with cerebellar tumors through the use of neuropsychological tests Shulte-Luria-Benton. Shown that the triad of tests Shulte-Luria-Benton can be used in complex diagnostics and follow-up of clinical and psychological disorders associated with lesions of the cerebellar vermis, left or right hemisphere of the cerebellum on children with cerebellar tumors.

Rezumat

În articol sunt analizate particularitățile comutării atenției vizuale-spațiale, memoriei auditiv-verbale și vizual-spațiale la copii cu tumori cerebelare în baza aplicării testelor neuropsihologice Șulte, Luria, Benton. S-a demonstrat, ca triada de teste poate fi aplicată în