

- course, predictive factors, and shortterm prognosis. In: *Hepatology*, 2001, nr. 34, p. 671-676.
8. Cavasi E. *Sindromul hepatorenal: actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament*. În: *Clujul Medical*, Sep. 2009, vol. 82 (3), p. 320-324.
 9. Cojocaru V., Hotineanu V., Borș M., Cazacov V., Ferdohleb A. *Sindromul hepatorenal*. În: *Arta Medica*, 2011, nr. 1 (44), p. 39-45.
 10. Corneci D., Marinescu Ș., Săndesc D., Azamfirei L., Grigoraș G., Ionescu D., Tomescu D., Corneci C., Manolescu G. *Sindromul hepatorenal*. În: *Recomandări Societatea Română de ATI*. București, 2009, p. 1-24.
 11. Dumbrava V. *Medicină internă* Vol. II. *Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie*. Ediția II-a, Chișinău, 2008.
 12. Gluud L., Christensen K., Christensen E., Krag A. *Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome*. In: *Hepatology*, 2010, nr. 51, p. 576-584.
 13. Karwa R., Woodis C. *Midodrine and octreotide in treatment of cirrhosis-related hemodynamic complications*. In: *Ann. Pharmacother.*, 2009, nr. 43, p. 692-699.
 14. Low G., Alexander G., Lomas D. *Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis and treatment*. University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge Biomedical Campus, Division of Gastroenterology & Hepatology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, p. 11.
 15. Nassar Junior A., Farias A., D' Albuquerque L. et al. *Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. In: *PLoS One*, 2014, p. 66.
 16. Rössle M., Gerbes A. *TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update*. In: *Gut.*, 2010, nr. 59, p. 988-1000.
 17. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., Valer P., Ginès P., Moreira V., Milicua J., Jiménez W., Arroyo V. *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2005, nr. 42, p. 439-447.
 18. Salerno F., Navickis R., Wilkes M. *Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials*. In: *Clin. Gastroenterol Hepatol.*, 2013, p.111-123.
 19. Schepke M., Appenrodt B., Heller J., Zielinski J., Sauerbruch T. *Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study*. In: *Liver Int.*, 2006, nr. 26, p. 834-839.
 20. Поликарпова Т., Мазурчик Н., Огурцов П. и др. *Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина*. В: *Клиническая фармакология и терапия*, 2009, № 18, с. 4.

Ion Arteni, dr. med., conf. univ.,
Catedra Medicină de Familie,
USMF N. Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1
Tel.: 069372347,
e-mail: i.arteni@ms.md

PARTICULARITĂȚILE DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ

Alexandru BOTIZATU,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Characteristics of multiple organ dysfunction in pediatric cardiac surgery: review of literature

Multiple organ dysfunction is the main cause of death rate in ICU. It is activated by injuries that determine massive activation of inflammation mediators: politrauma, extensive burns, different etiology shocks, acute pancreatitis, intoxication, extracorporeal circulation, irradiation, multiple transfusions, severe infections, massive tissue destruction.

Extracorporeal circulation is known to be a trigger of systemic inflammatory response. Difference of systemic inflammatory response depends on age, high sensibility on surgical trauma of immature organs, raport of length of extracorporeal circulation is bigger at youngs and have an increased sensitivity to harmful effects of cardiopulmonary shunting.

Final result of the inflammatory response are endothelial lesions, capillary extravasation and finally MODS. Most aspects of patients with high perioperative complications are relative fixed (genotype, preoperative health status, surgical difficulty, etc.), but the degree to which it can be improved (for example by optimization of hemodynamic by using mechanical support or pharmacological drugs) is still in process of evolution.

Keywords: *multiple organ dysfunction, pediatric cardiac surgery, ICU*

Резюме

Характеристики полиорганной дисфункции в детской кардиохирургии: обзор литературы

Полиорганная недостаточность является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии. Она вызвана массивной активацией медиаторов воспаления при расширенных тканевых травмах впоследствии политравмы, обширных ожогов, шока разной этиологии, острого панкреатита, экстракорпорального кровообращения, радиации, политрансфузии, сложных инфекциях, объемных хирургических вмешательствах и т.д.

Экстракорпоральное кровообращение выделяется последующим развитием системной воспалительной реакцией организма. Отличие воспалительного ответа зависит от возраста больного, из-за более острой чувствительности «незрелых» систем и органов к хирургической травме и большей разницы в соотношении

экстраторпорального кровообращения у больных (более юных и менее тучных).

Финальным результатом такого комплексного воспалительного ответа организма являются эндотелиальная травма, капиллярная экстравазация и развитие синдрома полиорганной недостаточности. Многие из данных больного с высоким риском развития серьезных постоперационных осложнений практически неизменны (генотип, предоперационное состояние здоровья, хирургические особенности и т.д.), тем не менее, возможность их улучшения (как например улучшение гемодинамики используя фармакологические и нефармакологические средства) продолжает изучаться.

Ключевые слова: полиорганная дисфункция, детская кардиохирургия, интенсивная терапия

Introducere

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome) reprezintă una dintre cele mai controversate probleme clinice în terapia intensivă. Prin definiție, MODS este disfuncția sau insuficiența a două sau mai multe organe și sisteme la un pacient aflat în stare critică, homeostazia putând fi menținută doar prin intervenții terapeutice [1].

MODS este un răspuns nespecific al organismului la activarea răspunsului inflamator și a semnalelor antiinflamatoare, este consecința activării unor cascade biologice de către diferiți agenți cauzali (singuri sau în combinație).

Organele afectate cel mai frecvent sunt: aparatele respirator, cardiovascular, renal; ficatul, sistemul nervos central, dar și tractul digestiv, funcția hematologică, metabolică, endocrină și imună [3].

Disfuncția multiplă de organe este cauza majoră de mortalitate în secțiile de terapie intensivă și aceasta o demonstrează un studiu multicentric European, care arată că MODS apare la 71% din pacienții internați în secțiile de terapie intensivă, în special la cei cu sepsis [4], dar poate fi declanșat și de alte leziuni care determină activarea masivă a mediatorilor inflamatori: politraumatisme, arsuri extinse, șoc de diferite etiologii (hipovolemic, cardiogen, toxicoseptic etc.), pancreatită acută, intoxicații, circulația extracorporală, iradiație, politransfuzie, infecții severe, intervenții chirurgicale de mare amploare etc., toate având în comun distrugerile tisulare masive.

Pentru prima dată, la începutul anilor '70 ai sec. XX, disfuncția multiplă de organe este văzută ca un sindrom cu afectare severă și concomitentă a mai multor sisteme vitale, folosindu-se termenul de MSOF (insuficiență multiplă de organe și sisteme) [3].

Din 1991 se recomandă utilizarea termenului MODS, deoarece prin definiție sunt incluse și modificările biochimice ale organelor.

MODS este caracterizat prin inflamație sistemică și leziuni tisulare generalizate. Se știe că atunci când sunt lezate țesuturile, simultan organismul eliberează mediatori pro- și antiinflamatori. Echilibrul dintre aceștia facilitează repararea tisulară și vindecarea.

Însă atunci când răspunsul inflamator este exagerat, apare dezechilibrul, manifestat prin leziuni endoteliale, disfuncție microvasculară, alterarea oxigenării tisulare și leziuni multiorganice [1].

Consecințele unui răspuns antiinflamator exagerat sunt anergia și imunosupresia, cu apariția infecțiilor și/sau sindromului septic. MODS este, de fapt, un „continuum”, un sindrom dinamic în continuă schimbare, care include SIRS (systemic inflammatory response syndrome), dar și CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome) și MARS (mixed-antagonists response syndrome).

La începutul secolului XX, un pacient cu leziuni severe ori răspundea prompt la tratament, ori evolua rapid către exitus, fără să dezvolte disfuncție multiplă de organe. Însă, dezvoltarea terapiei intensive a permis prelungirea vieții la pacienții aflați în stare critică, prin folosirea unor tehnici moderne de suport vital, făcând astfel posibilă apariția disfuncției multiple de organe și a unei serii de probleme iatrogene asociate.

Indiferent de etiologia MODS, tabloul clinic și paraclinic, modificările morfopatologice ale organelor implicate în sindromul inflamator sistemic sunt asemănătoare [5]. Susținerea funcției organelor vitale (cord, plămân, rinichi) a dus la prelungirea evoluției unor stări critice și a dus la apariția altor disfuncții, cum ar fi cele hepatice, ale tractului gastrointestinal (hemoragii, perforații, translocarea bacteriană), tulburări imunologice, metabolice („autocanibalismul” musculaturii scheletice, cu insuficiență hepatică consecutivă); practic toate organele pot ajunge în stadiul de disfuncție [6].

Modul de apariție simultană sau secvențială este dat de severitatea leziunilor primare, a complicațiilor ce se dezvoltă, de antecedentele și condițiile genetice ale pacienților [2]. Totodată, intervențiile invazive de monitorizare și terapie sunt surse noi de colonizare și infecție, conducând la dezvoltarea sepsisului și a disfuncției multiple de organe.

MODS se dezvoltă în condiții de tulburări severe în homeostazia organismului. Etiologic există mai mulți factori ce contribuie la apariția sindromului de disfuncție multiplă de organe prin evoluția și complicațiile pe care le dau: sepsis, peritonită și infecții intraabdominale, pneumonie, infecții necrotizante ale țesuturilor moi, pancreatită acută, leziuni tisulare extinse, politraumatisme, arsuri, ischemia tisulară cauzată de șoc (hipovolemic, cardiogen, obstructiv, distributiv), boli autoimune, rejetul unui organ transplantat, factori iatrogeni: țesut devi-

talizat neîndepărtat, transfuzii multiple, ventilația mecanică, circulația extracorporală, intervenții chirurgicale extinse, intoxicații.

Fiziopatologia MODS nu este complet elucidată, la dezvoltarea lui contribuind tulburările de perfuzie tisulară, efectele citotoxice directe ale agenților infecțioși sau a produșilor lor, imunosupresia prin eliberarea în exces a mediatorilor pro- și antiinflamatori, apoptoza celulară [3]

Conform definiției, MODS este disfuncția clinică sau biochimică a două sau mai multe organe, care apare în cadrul unor îmbolnăviri acute, homeostazia organismului putând fi menținută doar prin intervenții terapeutice.

Disfuncția poate fi completă (de ex., anurie în insuficiența renală acută) sau numai biochimică (de ex., nivel crescut de creatinină serică). În ciuda acestei definiții clare, diagnosticul de MODS de multe ori întâmpină greutăți.

MODS este în general considerată a fi principala cauză de morbiditate și mortalitate pentru pacienții admiși la o unitate de terapie intensivă [6].

Disfuncția multiplă de organe în chirurgia cardiacă

Disfuncția multiplă de organe este cel mai bun predictor al mortalității la pacienții cardiochirurgicali care necesită ventilație mecanică postoperatorie prelungită.

Multe aspecte ale pacienților cu un risc de complicații grave perioperatorii sunt percepute ca fiind relativ fixe (genotip, starea de sănătate preoperatorie, dificultatea chirurgicală etc.), dar gradul în care acestea pot fi îmbunătățite (de exemplu, optimizarea hemodinamicii folosind preparate farmacologice sau suport mecanic) este încă în curs de evaluare.

Disfuncția cardiopulmonară este prezentă, într-o anumită măsură, la fiecare pacient, având în vedere chirurgia pe cord deschis. Inima este afectată atât de clampul aortic, ceea ce duce la ischemie-reperfuzie, cât și de un traumatism chirurgical direct, care este o consecință a procedurii de corecție. Prin clampare, inima este reperfuzată cu leucocite și trombocite activate, care apoi interacționează cu endoteliul miocardului postischemic [7].

După cum s-a menționat în multe studii, factorul de necroză tumoral a fost dovedit a avea efecte inotrope negative, fiind implicați și alți mediatorii inflamatori. La nou-născuții cu disfuncție miocardică, după operație de "switch arterial" s-au determinat nivele crescute de citokine proinflamatorii IL-6 și IL-8. Deși nu este posibil să se separe din contribuțiile individuale ale leziunii miocardice directe ca urmare a ischemiei și prejudiciului suplimentar cauzat de mediatorii inflamatori, răspunsul inflamator este

tot mai mult recunoscut ca o contribuție majoră la disfuncția miocardică postoperatorie [7].

Circulația extracorporală modifică de asemenea circulația pulmonară, astfel încât numai circulația bronșică perfuzează plămâni. Parenchimul pulmonar este atât o sursă, cât și o țintă a răspunsului inflamator după CEC.

Leziunile inflamatorii post-CEC rezultă în creșterea rezistenței vasculare pulmonare, scăderea complianței, a capacității funcționale reziduale, creșterea dezechilibrului ventilație-perfuzie cu șunt intrapulmonar, extravazare de lichid în spațiul interstițial și reducerea activității surfactantului. Hemodiluția augmentează extravazarea lichidului prin reducerea presiunii oncotice.

Ischemia poate duce la pierderea controlului tonusului endotelial vascular pulmonar, care este amplificat de reperfuzie [8].

Sechestrarea de neutrofile activate în vascularizația pulmonară, împreună cu complementul, citokinele și leucotrienele activate, poate induce leziuni ale membranei alveolare și capilare, cu creșterea în continuare a edemului interstițial.

Disfuncția renală preoperatorie și/sau leziunea renală ca urmare a debitului cardiac scăzut sau post-CEC contribuie la disfuncția renală postoperatorie. Rata de filtrare glomerulară, precum și capacitatea de diluție și de concentrare sunt imature la nou-născuți și sugari. Fiziopatologia implică un spectru larg de mecanisme, inclusiv hipoperfuzia intraoperatorie a rinichilor, perfuzie nonpulsatilă, mediatorii de răspuns inflamator sistemic.

Eliberarea de compuși vasoconstrictori în timpul CEC, inclusiv catecolamine, vasopresină și tromboxan, duce la activarea sistemului renină-angiotenzină, care poate compromite și mai mult perfuzia renală. Disfuncția renală poate induce reținerea apei în organism, clearance lichidian întârziat după CEC, edem pulmonar interstițial și suport ventilator prelungit.

Creierul copilului este în curs de dezvoltare, deosebit de sensibil la un prejudiciu de hipoxie, ischemie-reperfuzie, mediatorii inflamatori din cauza vascularizației sale fragile și a activității sale metabolice ridicate.

Cauzele intraoperatorii de leziuni cerebrale sunt anomalii de autoreglare și perfuzia cerebrală, ischemia-reperfuzia, inflamația și embolia.

Pe lângă intervenția chirurgicală, alte cauze de sechele cerebrale în patologia cardiacă congenitală sunt: anomalii structurale preexistente, sindroamele genetice, hipoxia și hipoperfuzia preoperatorie.

Examenenele neurologice din perioada postoperatorie au identificat o varietate de anomalii, inclusiv convulsii, hipotonie, dereglări piramidale, asimetria de tonus muscular și dificultăți de alimentare [9].

Răspuns inflamator sistemic în chirurgia cardiacă

Chirurgia cardiacă provoacă un răspuns inflamator viguros, care are implicații clinice importante. În raportul societății de chirurgie toracică (baza națională de date), 20% (22000) de pacienți cu "risc scăzut" au dezvoltat complicații postoperatorii [10]. Incidența MODS după by-pass cardiopulmonar (CEC) a fost de 11%, cu o rata a mortalității de 41%.

Impactul răspunsului inflamator asupra rezultatului postoperatoriu al pacientului este potențial remedial și, prin urmare, merită atenție. Factorii care influențează incidența, severitatea și rezultatul clinic al răspunsului inflamator, și în special motivele pentru care anumiți pacienți dezvoltă complicații perioperatorii amenințătoare de viață, în prezent nu sunt bine înțelese.

Trei perspective distincte contribuie la înțelegerea legăturii dintre răspunsul inflamator și efectele clinice adverse. În primul rând, complexul interacțiunii dintre citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii poate influența tabloul clinic și evoluția SIRS după o intervenție chirurgicală cardiacă [11].

În al doilea rând, poate fi văzut un scenariu de leziuni concomitente, prin care se dezvoltă sechele grave după intervenția chirurgicală cardiacă, ca urmare a unor evenimente adverse, cum ar fi infecția sau hipoperfuzie de organe în curs CEC [11]. În al treilea rând, s-a sugerat ideea că ar putea exista o concepție fundamental greșită despre răspunsul inflamator.

Rezultatele combinate din conversia unui răspuns homeostatic inerent autolimitat, bine controlat la un proces distructiv necontrolat, duc la disfuncție de organe [13].

Activatorii nespecifici ai răspunsului inflamator includ traumatismul chirurgical, pierderea de sânge sau transfuzii și hipotermia. În plus, CEC poate activa în mod specific răspunsul inflamator prin intermediul a cel puțin trei mecanisme distincte. Un mecanism implică "activarea de contact" directă a sistemului imunitar, ca urmare a expunerii de sânge pe suprafețele externe ale circuitului CEC. Al doilea mecanism implică prejudiciul ischemie-reperfuzie la creier, inimă, plămâni, rinichii, ficatul, ca urmare a clampării aortice [8].

Restabilirea perfuziei privind eliberarea din clampul aortic este asociată cu activarea indicilor-cheie ai răspunsului inflamator. Endotoxemia poate activa în mod indirect cascada inflamatoare. Hipoperfuzia splanchnică, o constatare comună în timpul și după CEC, poate deteriora bariera mucoasei, care permite translocarea intestinală a endotoxinelor [14]. Concentrațiile sistemice de endotoxine se corelează strâns cu gradul de disfuncție

cardiovasculară ca urmare a CEC. Cu toate acestea, importanța endotoxinelor în stimularea răspunsului inflamator la chirurgia cardiacă rămâne în dubiu, cu dovezi contradictorii în ceea ce privește importanța translocației intestinale.

Particularitățile SIRS în chirurgia cardiacă la copii

Circulația extracorporală este cunoscută în declanșarea unui răspuns inflamator la nivel sistemic. Diferența în răspunsul inflamator depinde de vârstă, prin sensibilitatea crescută la prejudiciu pe fundalul sistemelor de organe imature. Raportul de mărime a circuitului foarte mare la pacienții mai tineri și mai mici are o sensibilitate crescută la efectele nocive ale șuntării cardiopulmonare [15].

În această ordine de idei, sunt revizuite componentele răspunsului inflamator după CEC cu referire în special la grupa de vârstă pediatrică, inclusiv impactul supra sistemelor de organe. În plus, strategiile actuale de monitorizare, prevenire și tratament al răspunsului inflamator după CEC la copii sunt limitate.

Efectele nocive ale CEC și răspunsul inflamator ulterior sunt urmări ale condițiilor extreme întâlnite în timpul suportului extracorporal, ce includ activarea celulelor în contact cu suprafețele externe ale circuitului de by-pass, stresul mecanic al clampării aortice, ischemia-reperfuzia țesuturilor, hipotensiunea arterială, perfuzia nonpulsatilă, hemodiluția cu anemie relativă, produsele administrării de sânge, administrarea de heparină și protamină, hipotermia [12].

Un răspuns inflamator sistemic rezultă cu activarea cascadelor celulare și umorale, inclusiv activarea complementului, coagulării și căii fibrinolitice, eliberarea de endotoxine, producerea de citokine, activarea endotelială cu expresia moleculelor de adeziune leucocitare, activarea leucocitelor și trombocitelor, precum și producția și eliberarea de oxigen-radicali liberi, oxid nitric, derivați de acid arahidonic, de enzime proteolitice. Aceste cascade inflamatorii creează un sindrom de "leak" capilar și disfuncție multiplă de organe. Pacienții pediatrici sunt mult mai sensibili la răspunsul inflamator din mai multe motive, inclusiv cerințele metabolice mai mari, vascularizația pulmonară reactivă, sisteme imature de organe, cu alterarea homeostaziei [16].

Pacienții, în special sugari și nou-născuți, au de asemenea un risc crescut din cauza decalajului enorm dintre dimensiunea circuitului CEC și pacient, cu volume de circuit de peste 200-300% mai mare decât volumul de sânge circulant al pacientului. În plus, o cerere mai mare de metabolizare a copiilor necesită de asemenea rate mai mari de pompe de debit, fiind perfuzați la rate de până la 200 ml/kg/min.

Combi-nația dintre un circuit relativ mai mare și ratele crescute de perfuzie pentru pacienții-copii duce la expunerea în exces a sângelui la suprafața externă a circuitului [15].

Sistemele imature și aflarea la diferite etape de dezvoltare a organelor expun pacienții mai tineri la un risc mai mare.

Dezvoltarea creierului continuă în timpul copilăriei, unele regiuni de dezvoltare ale acestuia sunt asociate cu o activitate metabolică sporită, în special utilizarea de oxigen, aceste domenii de activitate metabolică sunt supuse riscului înalt de prejudiciu CEC, inclusiv legat de ischemie-reperfuzie, permeabilitatea crescută a vaselor și formarea edemelor.

Plămânii nou-născutului sunt de asemenea imaturi. Există o diferență de 10 ori mai mare a numărului de alveole la adulți comparativ cu copiii, acest număr crește complet la vârsta de 8 ani. Această imaturitate pulmonară a nou-născuților predispune la dezvoltarea edemului pulmonar și a hipertensiunii pulmonare.

Fluxul sangvin renal la naștere este mai mic decât în copilărie, din cauza rezistenței vasculare renale crescute. Fluxul sangvin renal crește în timpul primei săptămâni de viață, dar nu atinge valorile de adulți până la vârsta de 2 ani. Mai mult, nou-născuții au funcția de autoreglare renală mai scăzută decât la adulți, ceea ce duce la reabsorbția și excreția de sodiu limitate, mecanismele de concentrare, diluare și capacitatea de a regla homeostazia acido-bazică fiind de asemenea reduce.

Sistemul imunitar la nou-născuți de asemenea este imatur, cu un număr de neutrofile care prezintă deficite funcționale, inclusiv scăderea adeziunii, deformabilității și chemotaxisul, precum și activarea insuficientă a complementului. Activarea complementului se produce atât pe calea de alternativă (stimulat de contactul cu suprafața externă, endotoxina, kalikreina), cât și pe cale clasică (heparină-protamină). Expunerea sângelui la circuitul extracorporeal activează calea de alternativă, care conduce la formarea de C3a și C5a, iar administrarea de heparină cu protamină activează calea clasică, cu o creștere a nivelului de C4a și majorarea în continuare a nivelului de C3a. Anaphylatoxina C3a și activarea C5a duc la aderența și degranularea neutrofilelor, activarea bazofilelor și mastocitelor, cu eliberarea de histamină, precum și agregarea plachetară [17].

Unele studii au legat nivelurile crescute ale complementului cu apariția complicațiilor postoperatorii, în special cu nevoia de ventilație mecanică prelungită, dar aceste rezultate nu sunt uniforme, iar alte studii nu au arătat o corelație între activarea complementului și leziunile pulmonare acute sau reacțiile adverse hemodinamice. Seghaye și echipa sa au constatat că copiii care au dezvoltat complicații

legate de CEC au avut o conversie de C3 constant mai mare decât cei fără complicații postoperatorii, dar același grup nu a reușit să demonstreze o corelație între activarea complementului și rezultatele negative la nou-născuți [18].

Neutrofilele sunt activate de către o mare varietate de stimuli, inclusiv contactul cu suprafața externă, endotoxine, citokine, complement, factorul de activare trombocitar, ischemia-reperfuzie etc. Odată activate, neutrofilele încep procesul de aderență endotelială și de migrație, cu eliberarea ulterioară de proteaze și derivați ai radicalilor de oxigen liberi.

Disfuncția endotelială alterează bariera celulară, cu extravazarea lichidului. Studiile efectuate la pacienți-copii și adolescenți au arătat o scădere a numărului leucocitelor circulante cu inițierea CEC și o creștere în circulație a elastazei neutrofilelor și mieloperoxidaza, inducând aderența, activarea și degranularea neutrofilelor.

Concentrațiile plasmatice ale moleculelor de adeziune s-au dovedit a fi mai mari la copiii supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis, comparativ cu adulții. La copii, expresia moleculelor de adeziune este corelată cu durata CEC, sugerând că activarea neutrofilelor are loc în rezultatul CEC.

Peptidele kininelor sunt vasodilatatoare puternice, care participă de asemenea la inflamație, ceea ce duce la creșterea permeabilității vasculare și la chemotaxisul de neutrofile. Activarea sistemului de contact este compusă din kinin-kalikreină, coagulare-fibrinoliză și sistemul complement.

În timpul CEC, factorul XII este activat prin contactul cu suprafețele artificiale, care apoi transformă prekallikreina în kalikreină în prezența kininogenului cu masă moleculară crescută. Kalikreina intră apoi în bucla de "feedback" pozitiv cu factorul XIIa, pentru a activa factorul XII suplimentar, de asemenea se scindează de pe suprafața kininogenului cu masă moleculară mare, pentru a produce bradikinină. În plus față de răspunsul la circuitul de CEC, nivelurile plasmatice de kalikreină au fost găsite crescute în mod semnificativ după administrarea heparinei.

Efectele biologice ale kininelor sunt mediate prin intermediul receptorilor β_1 și β_2 , receptorii β_2 sunt exprimați în mai multe tipuri de celule, dar au o afinitate mai specifică pentru bradikinină. Activarea receptorilor B2 duce la eliberarea de calciu, oxid de azot, eicosanoide, radicali liberi și citokine [20].

Bradikinină se poate lega de asemenea de receptorii de pe celulele endoteliale, care produc apoi prostaglandine vasoactive și oxid nitric, ceea ce duce la vasodilatație și permeabilitate capilară crescută. Bradikinină a fost găsită în parenchimul cerebral cu niveluri crescute observate în spațiul interstițial din creier în timpul ischemiei cerebrale.

Mediată de activarea receptorilor B2, bradikinină poate crește permeabilitatea barierei hemato-

encefalice după ischemie-reperfuție, rezultând în extravazarea de plasmă, cu formarea edemului și perturbarea fluxului sanguin cerebral. Studiile pe șobolani au arătat că leziunile ischemice cerebrale sunt scăzute la cei tratați cu antagoniști ai receptorilor de bradikinină.

Aprotinina, un inhibitor puternic de formare a bradikininei, a demonstrat reducerea riscului de leziuni neurologice la adulți expuși la CEC.

Cascada acidului arahidonic este activată de o serie de stimuli inflamatori care au ca rezultat activarea ciclooxygenazei și fosfolipaza A2. Rezultatele activării acidului arahidonic sunt producția de tromboxani, leucotriene și prostaglandine [19].

Membrana celulelor neutrofile este principala sursă de acid arahidonic, dar parenchimul pulmonar este de asemenea un teren important de sinteză, eliberare și degradare a eicosanoidelor.

Tromboxanul A2, un vasoconstrictor puternic și promotor al agregării plachetare, provine în principal din trombocite, se produce într-o mare măsură în plămâni.

Prostaglandinele E1, E2 și prostaciclina sunt de asemenea eliberate în timpul CEC. Aceste substanțe au efecte vasodilatatoare și antiagregante trombocitare, care vin să contrabalanseze efectele de tromboxan A2.

Leucotrienele B4, chemoattractante puternice, care favorizează extravazarea plasmei și aderența leucocitară, sunt de asemenea crescute în timpul și pentru o perioadă scurtă de timp după CEC. Amploarea producerii eicosanoidelor în timpul CEC este mai mare la pacienții pediatrici.

Citokinele sunt produse de monocite, macrofage, limfocite și celulele endoteliale. Producția este stimulată de ischemie-reperfuție, activarea complementului, eliberarea endotoxinelor și este amplificată de efectul altor citokine. Citokinele pot fi de protecție sau dăunătoare, în funcție de concentrația lor, de celula în care acționează și de prezența altor citokine [16]. Cele mai importante citokine produse în timpul CEC sunt citokinele proinflamatoare (factorul de necroză tumoral (TNF), interleukina (IL) 1, IL-6, IL-8) și cele antiinflamatoare (IL-10 și antagonistul receptorilor IL-1 – IL-1ra) [16].

Factorul de necroză tumoral, IL-1, IL-6 și IL-8 – toate sunt crescute după CEC și toate sunt participante în răspunsul inflamator acut.

TNF și IL-1 sunt citokine inflamatoare timpurii, care inițiază răspunsul inflamator, de asemenea sunt și pirogene. TNF facilitează interacțiunea leucocite-endotelii; creșterea factorului de necroză tumorală la sugari postoperatoriu a fost corelată cu sindromul de "leak" capilar. Factorul de necroză tumoral s-a dovedit a avea un efect inotrop negativ, în studii pe animale, în mod special în funcția cardiacă.

Rezultatul final al acestui răspuns inflamator complex sunt leziunile endoteliale, extravazările capilare și, în final, sindromul de disfuncție multiplă de organe.

Bibliografie

- Hotineanu V. ș. a. *Criterii de diagnostic și factori de risc în dezvoltarea disfuncției multiple de organe în sepsisul chirurgical sever*. În: Jurnalul de Chirurgie, nr. 6(4), 2010, p. 444-448.
- Reid Clare L. et al. *Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome*. În: Critical care medicine, nr. 30(10), 2002, p. 2216-2221.
- Cristescu Vasilică. *Corelații între aspectele clinice și anatomopatologice în cadrul disfuncției multiple de organe*. Rezumatul tezei de doctorat. Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie, 2011.
- Sakr Y., Sponholz C., Reinhart K. *Organ dysfunction in the ICU: a clinical perspective*. În: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine Supringer; 2007, p. 238-243.
- Beal Alan L., Frank B. Cerra. *Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction*. În: Jama, nr. 271(3) 1994, p. 226-233.
- Barie Philip S., Lynn J. Hydo, Eva Fischer. *A prospective comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems for prediction of mortality in critical surgical illness*. În: Journal of Trauma and Acute Care Surgery, nr. 37(4), 1994, p. 660-666.
- Menasche Philippe. *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function*. În: Current opinion in cardiology, nr. 10(6), 1995, p. 597-604.
- Serraf A. et al. *Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass*. În: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1997; nr. 114, p. 1061-1069.
- Wernovsky G. et al. *Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease*. În: Curr. Opin. Cardiol., 2005; nr. 20, p. 94-99.
- Grover F.L. *The Society of Thoracic Surgeons National Database: Current status and future directions*. În: Ann. Thorac. Surg., 1999; nr. 68, p. 367-373.
- de Mendonça-Filho, Hugo T.F. et al. *Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study*. În: Critical Care, nr. 10(2), 2006, p. R46.
- Hensley F.A. *A Practical approach to cardiac anesthesia*. 2008, by Lippincott Williams & Wilkins, p. 261-289; 559-587;
- Schure A.Y. *Cardiopulmonary bypass in infants and children: what's new?* În: S. Afr. J. Anaesthesiol. Analg., 2010; nr. 16(1).
- Martinez-Pellus A. et al. *Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass*. În: Intensive care medicine, nr. 23(12), 1997, p. 1251-1257.
- Kozik Deborah J., James S. Tweddell. *Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children*. În: The Annals of thoracic surgery, nr. 81(6), 2006, p. S2347-S2354.
- Seghaye M.C. *The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children*. În: Cardiol. Young, 2003; nr. 13, p. 228-239.

17. Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.* In: N. Engl. J. Med., 1981; nr. 304, p. 497-503.
18. Seghaye M.C. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure.* In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1993; nr. 106, 978-987.
19. Downing S.W., Edmunds L.H. Jr. *Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass.* In: Ann. Thorac. Surg., 1992; nr. 54, p. 1236-1243.
20. Hellal F., Pruneau D., Palmier B. et al. *Detrimental role of bradykinin B2 receptor in a murine model of diffuse brain injury.* In: J. Neurotrauma, 2003; nr. 20, p. 841-851.

Alexandru Botizatu, doctorand, asist. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2
Mob. 069979555,
E-mail: alexandru.botizatu@usmf.md

IMUNOPATOLOGIA ASTMULUI BRONȘIC

*Elena CHIRVAS, Iulianna LUPAȘCO,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA,*
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Immunopathology of asthma

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation. It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation. Immunopathology of asthma involves humoral and cell mediated immune response. The inflammatory response in the airways of patients with asthma involves an orchestrated interplay of the respiratory epithelium, innate immune system, and adaptive immunity that initiates and drives a chronic inflammatory response. The present review focuses on the complex immune-inflammatory response in patients with asthma.

Keywords: *innate and adaptive immune systems, asthma*

Резюме

Иммунопатология бронхиальной астмы

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. Иммунопатология

бронхиальной астмы включает изменения гуморального и клеточного иммунного ответа. Воспалительный ответ со стороны дыхательных путей у астматиков состоит из оркестрованного взаимодействия эпителия дыхательных путей, элементов врожденной и адаптивной иммунной системы, которые инициируют и управляют хроническим воспалительным ответом. Данный обзор фокусирован на комплексном иммуно-воспалительном ответе у больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: *врожденная и адаптивная иммунная система, бронхиальная астма*

Introducere

Astmul bronșic (AB) reprezintă o afecțiune cronică a căilor respiratorii răspândită în diferite țări, afectând de la 1% până la 18% din populație [10], interesând persoane de toate vârstele, rasele, grupurile etnice. OMS estimează că actualmente în lume sunt afectați de astm bronșic 300 milioane de personae [1, 4, 10, 12]. Astmul bronșic este o maladie cu tendințe de creștere în ultimii ani, în special printre copii [11].

În Republica Moldova, conform datelor Centrelor Naționale de Management în Sănătate, de asemenea se apreciază în ultimii ani creșterea incidenței și prevalenței [12], în anul 2014 incidența astmului bronșic fiind de 2,2 la 10 mii de locuitori, iar prevalența fiind de 23,4 la 10 mii de locuitori, comparativ cu anul 2010, când incidența astmului bronșic constituia 2,0 la 10 mii de locuitori, iar prevalența – 21,2 la 10 mii de locuitori. Băieții sunt mai frecvent afectați decât fetele, iar după pubertate sunt afectate mai des femeile decât bărbații [4].

Factorii genetici și ai mediului ambiant pot contribui la inițierea AB. Printre factorii genetici au fost identificate mai mult de 100 de gene majore și minore de susceptibilitate: alelele HLA specifice, polimorfismul receptorilor $Fc\epsilon R1-\beta\beta$, IL-4, CD14 etc. Printre factorii mediului ambiant au fost specificați: virusurile, vaccinurile, sensibilizarea cu alergeni, igiena excesivă, tratamentul cu antibiotice din primii ani de viață, expoziția la factori profesionali [4]. Genele expresate preferențial pe epitelii sau pe mezenchim și mușchiul neted, decât pe celulele inflamatorii și cele immune, cresc susceptibilitatea la AB [6]. Majoritatea astmaticilor pot fi atopici, dar numai o minoritate dintre cei cu atopie sau maladii atopice (inclusiv cei cu reactivitate la alergeni inhalați) vor dezvolta AB. Ipoteza igienei presupune că lipsa expunerii la virusuri și/sau la alte bacterii și paraziți „murdari” inhalați sau ingerați în societatea modernă conduce la supraactivitatea sistemului Th2 (alergic) și subactivarea sistemului Th1 (antiviral) [7].

AB, de regulă, este asociat cu hiperreactivitatea căilor respiratorii la stimuli direcți sau indirecti (exerciții fizice, alergeni, acțiunea substanțelor iritante, schimbarea vremii, infecții virale respira-