

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



**Sindromul de răspuns inflamator sistemic în infecțiile severe –
Evaluarea rolului diagnostic și prognostic al cineticii biomarkerilor de
inflamație în sepsis**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ARAMĂ ȘTEFAN-SORIN**

**Student-doctorand:
LOBODAN căs. ORFANU ALINA-ELENA**

2020

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate.....	6
Lista de abrevieri.....	10
Introducere	13
PARTEA GENERALĂ.....	17
1. Noțiuni generale despre sepsis	18
1.1. Definițiile sepsisului	18
1.1.1. Vechea definiție.....	18
1.1.2. Noua definiție	20
1.2. Epidemiologia sepsisului	25
1.2.1. Incidența și letalitatea	25
1.2.2. Vârsta.....	27
1.2.3. Sexul.....	28
1.2.4. Sezonalitatea.....	28
1.2.5. Factorii de risc	29
1.3. Etiologia sepsisului	30
1.3.1. Infecțiile fungice invazive	30
1.3.2. Sepsisul de etiologie virală.....	30
1.3.3. Sepsisul de etiologie parazitara	31
1.3.4. Sepsisul de etiologie bacteriana.....	31
1.4. Patogenia sepsisului	35
1.4.1. Tipurile de raspuns sistemic	36
1.4.2. Agresiunea microbiana.....	38
1.4.3. Raspunsul postagresiune microbiana	39
1.4.4. Mecanismele de distrugere celulara	43
1.5. Manifestările clinice ale sepsisului	44
1.5.1. Semne și simptome generale	45
1.5.2. Semne și simptome de afectare organica.....	46
1.6. Diagnosticul de sepsis	48
1.6.1. Metode nespecifice de diagnostic în sepsis	48
1.6.2. Metode specifice pentru diagnosticul etiologic în sepsis	49

1.6.3.	Metode de diagnostic utilizate pentru stabilirea severității în sepsis	52
1.7.	Tratamentul sepsisului	53
1.8.	Evoluția și prognosticul sepsisului.....	57
2.	Biomarkerii de inflamație în sepsis	60
2.1.	Raportul neutrofile/limfocite.....	61
2.2.	Volumul plachetar mediu	62
2.3.	Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor.....	64
2.4.	Fibrinogenul	65
2.5.	Proteina C reactivă	66
2.6.	Procalcitonina.....	68
2.7.	Hemopexina	75
2.8.	Presepsina.....	78
2.9.	Forma solubilă a receptorului trigger exprimat pe celulele mieloide-1	82
2.10.	Forma solubilă a receptorului pentru activatorul de plasminogen	85
2.11.	Proadrenomedulina	87
	PARTEA SPECIALĂ	91
3.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	92
4.	Metodologia generală a cercetării	93
4.1.	Planul studiului	93
4.2.	Aprobarea Comisiei de Etică	97
4.3.	Consimțământul informat	97
4.4.	Analiza statistică	98
5.	Rezultate	99
5.1.	Descrierea lotului	99
5.1.1.	Distribuția pacienților în funcție de vârstă și sex	99
5.1.2.	Distribuția pacienților în funcție de prezența comorbidităților	101
5.1.3.	Distribuția pacienților în funcție de particularitățile infecției sistemice	104
5.1.3.1.	Distribuția pacienților cu sepsis în funcție de poarta de intrare a infecției.....	104
5.1.3.2.	Distribuția pacienților în funcție de agentul etiologic izolat ...	105

5.1.3.3.	Distribuția pacienților în funcție de prezența determinărilor septice la distanță de focarul septic primar	110
5.1.4.	Distribuția pacienților în funcție de criteriile SIRS	112
5.1.5.	Evaluarea elementelor de severitate la internare	113
5.1.5.1.	Distribuția pacienților în funcție de scorul SOFA la internare	113
5.1.5.2.	Alte scoruri de severitate evaluate la internare.....	116
5.1.6.	Alți parametri evaluați la internare.....	117
5.1.6.1.	Concentrația de protrombină	117
5.1.6.2.	Hemoglobina	117
5.1.7.	Evaluarea valorilor biomarkerilor de inflamație la internare	118
5.1.8.	Evaluarea schemelor terapeutice	119
5.2.	Evaluarea comparativă a celor două loturi.....	120
5.2.1.	Analiza lotului pacienților cu sepsis-2	120
5.2.2.	Analiza subplotului pacienților cu sepsis-3.....	125
5.3.	Caracteristicile biomarkerilor inflamatori.....	129
5.3.1.	Caracteristicile biomarkerilor inflamatori în lotul pacienților cu sepsis-2.....	129
5.3.2.	Caracteristicile biomarkerilor inflamatori în subplotul pacienților cu sepsis-3.....	135
5.4.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori cu elementele de severitate	140
5.4.1.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori cu elementele de severitate în lotul pacienților cu sepsis-2.....	140
5.4.2.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori cu elementele de severitate în subplotul pacienților cu sepsis-3	148
5.5.	Corelațiile între valorile biomarkerilor inflamatori.....	155
5.5.1.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori în lotul pacienților cu sepsis-2.....	155
5.5.1.1.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori la internare	155
5.5.1.2.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori la 24 de ore	160
5.5.1.3.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori la 72 de ore	160
5.5.2.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori în subplotul pacienților cu sepsis-3.....	161
5.5.2.1.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori la internare	162

5.5.2.2.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori la 24 de ore.....	165
5.5.2.3.	Corelațiile biomarkerilor inflamatori la 72 de ore.....	166
5.6.	Evaluarea în dinamică a biomarkerilor inflamatori	167
5.7.	Evaluarea dinamicii de scădere a biomarkerilor inflamatori	171
5.7.1.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori în lotul pacienților cu sepsis-2	172
5.7.1.1.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori între internare și 24 de ore de la internare	172
5.7.1.2.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori între 24 și 72 de ore de la internare.....	174
5.7.1.3.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori între internare și 72 de ore de la internare	176
5.7.2.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori în sublotul pacienților cu sepsis-3	179
5.7.2.1.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori între internare și 24 de ore de la internare	179
5.7.2.2.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori între 24 și 72 de ore de la internare.....	181
5.7.2.3.	Evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori între internare și 72 de ore de la internare	183
6.	Discuții	186
7.	Concluzii și contribuții personale.....	202
7.1.	Concluzii	202
7.2.	Implicații practice și perspective.....	205
	Bibliografie	208
	Anexe.....	237

Lista de abrevieri

AB – Antibiotic	PCT – Procalcitonina
ADM - Adrenomedulina	PIRO – Predisposition Insult Response and Organ failure
AG - Aminoglicozid	Pro-ADM - Proadrenomedulina
APACHE - Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation	qSOFA – Quick SOFA
AUC – Aria de sub curbă	RDW – Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor
BGN – Bacili Gram negativi	ROC – Receiver operating characteristic curve
CGN – Coci Gram negativi	SAPS - Simplified Acute Physiology Score
CGP – Coci Gram pozitivi	Sb – Sensibilitate
CI – Confidence interval	SIRS - Sindromul de răspuns inflamator sistemic
CRP – Proteina C reactivă	Sp – Specificitate
FIB - Fibrinogen	SOFA - The Sequential Organ Failure Assessment score
FQ – Fluorchinolone	sTREM-1 – Forma solubilă a receptorului trigger exprimat pe celulele mioide-1
FR – Frecvența respiratorie	SUA – Statele Unite ale Americii
HPX – Hemopexina	suPAR - Forma solubilă a receptorului pentru activatorul de plasminogen de tip urokinază
IL – Interleukină	TNF – Factorul de necroză tumorală
MEDS – Mortality in Emergency Department Sepsis	TREM-1 - Triggering receptor expressed on myeloid cell – 1
MLSK – Macrolide, Lincosamide, Sinergistine, Ketolide	
MPV – Volum plachetar mediu	
MR-proADM - Regiunea medie a proadrenomedulinei	
NLCR – Raport neutrofile/limfocite	
PCR – Polymerase Chain Reaction	

Problema fundamentală

Sepsisul este o patologie complexă de mare actualitate în cercetarea medicală la nivel internațional. Abordarea diagnostică și terapeutică a pacienților cu sepsis reprezintă o mare provocare pentru clinicieni, întrucât este vorba de o infecție generalizată care poate evolua diferit în funcție de numeroși factori: poarta de intrare a infecției, agresivitatea și profilul de rezistență al agentului etiologic, statusul imunologic al gazdei, comorbiditățile asociate, posibilitățile de diagnostic și tratament din fiecare țară etc.

În **Capitolul 1** al prezentei teze de doctorat sunt trecute în revistă noțiuni generale despre sepsis, sintetizate pe baza celor mai recente date publicate în acest domeniu. În cadrul acestui capitol, sunt abordate definițiile și stadiile sepsisului în funcție de severitate, precum și date referitoare la epidemiologia și la etio-patogenia sepsisului. Ulterior sunt descrise cele mai importante manifestări clinice care pot apărea la pacienții cu sepsis, atât semne și simptome generale, cât și semne de afectare organică. Principalele tehnici de diagnostic, precum și cele mai importante principii terapeutice sunt trecute în revistă în cadrul aceluiași capitol. Nu în ultimul rând, sunt descrise scorurile de severitate, ca elemente importante de evaluare a prognosticului pacienților cu sepsis.

Timp de aproape 25 de ani, stabilirea diagnosticului pozitiv de sepsis s-a bazat pe întrunirea a cel puțin două criterii pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) în prezența unui agent infecțios [1]. Aceste criterii erau în majoritate elemente clinice, ușor de obiectivat la pacienții cu suspiciune de sepsis: febră sau hipotermie, frecvență cardiacă peste 90/minut, frecvență respiratorie peste 20/minut, leucocitoză sau leucopenie sau prezența a peste 10% blasti în circulația periferică.

Din anul 2016, sepsisul este definit ca o patologie ce implică automat prezența a cel puțin o disfuncție de organ amenințătoare de viață, provocată de un răspuns inflamator exagerat al gazdei la agresiunea unui agent de natură infecțioasă [2]. Pentru obiectivarea insuficiențelor organice se folosește scorul SOFA (*The Sequential Organ Failure Assessment score*), care evaluează gradul de afectare respiratorie, renală, cardio-vasculară, neurologică, hepatică și hematologică. Introducerea noii definiții a sepsisului a atras multe păreri pro- și contra în

practica medicală curentă și în literatura de specialitate, aprecierea utilității acesteia fiind obiectivul mai multor studii publicate în ultimii ani [3, 4].

Dinamica ascendentă a incidenței sepsisului la nivel mondial în ultimii ani [5] este cauzată cel mai probabil de evoluția incontestabilă a tehnicilor de diagnostic pozitiv și etiologic, precum și de alți factori precum: creșterea prevalenței pacienților imunodeprimați, extinderea utilizării terapiilor biologice și a procedurilor invazive sau îmbătrânirea populației generale. Pe de altă parte, progresele înregistrate în identificarea rapidă a pacienților cu sepsis, descoperirea unor biomarkeri noi și utilizarea unor antibiotice potente inclusiv în infecțiile bacteriene cu germeni multirezistenți au dus la scăderea ratei de mortalitate în sepsis [6].

Stabilirea diagnosticului etiologic în infecțiile sistemice reprezintă un alt element esențial la pacienții cu sepsis, facilitând alegerea schemei terapeutice, cu scurtarea duratei de terapie antibiotică și de spitalizare. În pofida faptului că orice agent infecțios poate fi responsabil de generalizarea infecției (bacterii, virusuri, paraziți, fungi), infecțiile bacteriene sunt cel mai frecvent asociate cu noțiunea de sepsis. Din păcate însă, rata de izolare a germenului rămâne una scăzută [7], cel mai probabil din cauza administrării antibioticoterapiei empirice cu spectru larg, anterior prelevării probelor pentru diagnosticul microbiologic [8]. Date raportate recent arată implicarea în proporții variabile a cocilor Gram-pozitivi și a bacililor Gram-negativi, în funcție de diverși factori precum statusului imun al pacientului, tipul infecției (comunitară sau asociată îngrijirilor medicale), zona geografică etc [9].

Modificările fiziopatologice care apar în cadrul sepsisului sunt cauzate în egală măsură de agresiunea microbiană și de reacția postagresională a organismului-gazdă. Traseul agentului patogen în organism începe la poarta de intrare, unde apare în majoritatea cazurilor focarul septic primar, locul de multiplicare primară a germenilor. Deversarea acestora în torentul circulator conduce la bacteriemie, cu apariția ulterioară a focarelor septice secundare, la distanță de poarta de intrare și de focarul septic primar. Răspunsul postagresiune microbiană depinde de diverși factori ce țin de gazdă, responsabili de un răspuns inadecvat al acesteia: eliberarea în exces a citokinelor proinflamatorii (TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, factori de creștere, interferoni etc), activarea coagulării, inhibarea fibrinolizei, activarea sistemului complement etc [10]. Efectele mediatorilor proinflamatori la nivelul organismului determină disfuncții organice multiple, fiind responsabile de manifestări respiratorii, cardio-vasculare, neurologice, renale, digestive, hematologice, cutanate etc [11].

Metodele utilizate pentru diagnosticarea pacienților cu sepsis includ atât teste nespecifice (precum hemograma, biomarkerii inflamatori, electroforeza proteinelor, examenele imagistice, studiul citologic și biochimic al lichidelor biologice etc), cât și metode specifice pentru stabilirea diagnosticului bacteriologic (examenul microscopic direct al fluidelor biologice sau patologice, culturile, examenul anatomopatologic, testele de biologie moleculară, evidențierea antigenelor solubile cu ajutorul anticorpilor specifici, testele serologice etc). Niciunul dintre aceste teste nu reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul de sepsis, însă contribuie semnificativ la stabilirea acestuia.

Abordarea terapeutică promptă și eficientă este cel mai important obiectiv în îngrijirea pacienților cu sepsis. Planul terapeutic include antibioticoterapia adecvată, suportul respirator și hemodinamic, hidratarea, corectarea diselectrolitemiilor și a tulburărilor de coagulare, nutriția corespunzătoare, drenajul focarelor septice dacă este posibil etc [12]. Alegerea schemei antibiotice se face în funcție de poarta de intrare a infecției și de germenii potențial implicați, precum și de particularitățile fiecărui pacient în parte (alergii medicamentoase, interacțiuni cu medicațiile de fond, eventuale efecte adverse, posibile decompensări ale patologiilor preexistente etc). De obicei, se inițiază tratament antibiotic empiric cu spectru larg, cu bună penetrabilitate tisulară, cu posibilitatea dezesescaladării ulterioare la o antibioticoterapie cu spectru restrâns, conform antibiogramei. Durata terapiei antibiotice este variabilă în funcție de răspunsul clinic, de localizarea focarelor septice, de posibilitatea drenării acestora atunci când este cazul etc.

Un alt element important în managementul pacienților cu sepsis constă în aprecierea severității la internare și în monitorizarea evoluției acestora sub tratamentul antibiotic inițiat. În acest scop, au fost concepute pentru utilizarea în practica zilnică diverse scoruri de severitate care includ parametri clinici și biologici, precum și date despre pacient, despre afecțiunile preexistente și despre infecția actuală. Printre acestea, se numără sistemul APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*), scorul SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), scorurile SOFA și qSOFA (*quick SOFA*), scorul PIRO (*Predisposition Insult Response and Organ failure*), scorul MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*) etc, cu utilitate variabilă în aprecierea prognosticului pacienților diagnosticați cu sepsis.

Pe lângă aceste scoruri, biomarkerii de inflamație evaluați în dinamică aduc un beneficiu important în optimizarea managementului acestor pacienți. În **Capitolul 2** al părții generale, sunt trecute în revistă cele mai noi date publicate despre utilitatea biomarkerilor inflamatori în sepsis.

Studiul biomarkerilor pornește de la diverși parametri ai hemogramei cu rol în prezicerea inflamației (raportul neutrofile/limfocite – NLCR, volumul plachetar mediu – MPV și coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor - RDW) [13]. Aceștia sunt parametri accesibili, cost-eficienți, a căror utilitate în sepsis a constituit obiectivul mai multor studii publicate în ultimii ani. Alți biomarkeri utilizați la pacienții cu sepsis sunt reactanții de fază acută precum fibrinogenul (FIB) sau proteina C reactivă (CRP), teste cu valoare diagnostică variabilă în diferențierea SIRS de cauză infecțioasă de cel de alte cauze [14].

Procalcitonina (PCT), precursor al calcitoninei este un biomarker cu dinamică rapid ascendentă în infecțiile bacteriene, ceea ce îi conferă o valoare predictivă și o specificitate pentru sepsis superioare celorlalți biomarkeri de inflamație [15]. Nivelul bazal al PCT la indivizii sănătoși este estimat la sub 0,1 ng/ml, cu excepția nou-născuților în primele 48 de ore de viață. În cazul acestora, pot fi înregistrate valori înalte ale PCT, consecință a primului contact cu antigene specifice (endotoxine bacteriene) [16]. Pe lângă specificitatea înaltă a PCT pentru diagnosticul de sepsis bacterian, printre aplicațiile practice acesteia se numără determinarea în dinamică pe parcursul spitalizării pacientului, în scopul adaptării schemelor de antibioticoterapie și stabilirii momentului când este posibilă oprirea terapiei. Unii autori susțin că PCT constituie un instrument util în luarea deciziei de întrerupere a tratamentului la momentul optim, ceea ce conduce la scurtarea duratelor standard de tratament [17].

Alți biomarkeri inovatori precum presepsina (sCD14-ST) [18], forma solubilă a receptorului trigger exprimat pe celulele mieloide-1 (sTREM-1) [19], forma solubilă a receptorului pentru activatorul de plasminogen de tip urokinază (suPAR) [20] sau proadrenomedulina (proADM) sunt încă în studii la nivel internațional, în vederea identificării preciziei lor în îngrijirea pacienților cu sepsis. Datele raportate până în prezent sunt controversate: în timp ce unii autori au observat proprietăți ale acestor biomarkeri superioare CRP sau PCT [21], alții combat această idee [22], lăsând loc altor cercetări care să clarifice lucrurile.

Hemopexina (HPX) este un parametru biochimic încadrat de unii autori în categoria reactanților de fază acută, nivelul acesteia fiind crescut în cadrul sindromului de răspuns inflamator sistemic [23]. Alți autori au observat că valoarea HPX se corelează invers proporțional cu severitatea, o concentrație mare a acesteia la internare fiind asociată cu un prognostic favorabil al pacienților cu sepsis [24].

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Evoluția incontestabilă a tehnicilor de diagnostic disponibile la momentul actual a condus la creșterea incidenței pacienților cu sepsis în ultimele trei decade [25]. Fiind vorba despre o patologie cu potențial evolutiv sever și cu risc înalt de mortalitate, se impune identificarea unor instrumente cât mai eficiente pentru recunoașterea rapidă și pentru monitorizarea riguroasă a acestor pacienți. Premisele cercetării de față au constat în aprecierea utilității biomarkerilor de inflamație în managementul pacienților cu sepsis, atât în stabilirea diagnosticului de sepsis, cât și în monitorizarea ulterioară a răspunsului la tratament.

Ipoteza de lucru a pornit de la ideea că determinarea biomarkerilor inflamatori la internare și în dinamică ar putea optimiza abordarea acestor pacienți. Scorurile de severitate utilizate frecvent în evaluarea prognosticului pacienților cu sepsis includ numeroase elemente clinice și paraclinice, putând întârzia instituirea terapiei antibiotice. În acest context, studiul biomarkerilor inflamatori ar putea aduce beneficii notabile în îngrijirea pacienților cu sepsis.

Pornind de la aceste premise, a fost stabilit **obiectivul principal al cercetării:**

- Analiza comparativă a biomarkerilor inflamatori în ceea ce privește rolul lor în stabilirea diagnosticului de sepsis și în evaluarea prognosticului pacienților cu sepsis.

Obiectivele secundare ale studiului de față au fost următoarele:

- Evaluarea rolului biomarkerilor inflamatori în stabilirea diagnosticului diferențial între pacienții cu sepsis și pacienții cu SIRS de cauze non-infecțioase.
- Determinarea sensibilității (Sb), specificității (Sp) și ariei de sub curbă (AUC) ale fiecărui biomarker inflamator pentru diagnosticul de sepsis, în cadrul aceluiași lot de pacienți (analiză *head to head*).
- Corelarea valorilor inițiale ale biomarkerilor de inflamație cu severitatea apreciată prin diverse scoruri de severitate.
- Evaluarea dinamicii valorilor biomarkerilor de inflamație în primele 72 ore de la internare, în vederea identificării biomarkerului cu cea mai rapidă tendință de scădere la pacientul cu sepsis.

Metodologia de cercetare

În cadrul cercetării doctorale, am realizat un studiu transversal prospectiv care a inclus pacienți diagnosticați cu sepsis bacterian în perioada 1 octombrie 2015 – 30 iunie 2017, în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”. Recrutarea inițială a pacienților s-a efectuat pe baza criteriilor definiției sepsis-2, respectiv întrunirea a cel puțin două criterii de SIRS și dovada prezenței infecției. Din lotul de studiu, au fost selectați ulterior pacienții cu sepsis pe baza criteriilor definiției sepsis-3, respectiv întrunirea a cel puțin două puncte în cadrul scorului SOFA și dovada infecției.

Pentru stabilirea diagnosticului diferențial între SIRS de cauză infecțioasă și SIRS de alte cauze, a fost alcătuit un lot martor format din pacienți care au întrunit cel puțin două criterii SIRS în cadrul unor patologii non-infecțioase, cum ar fi: afecțiuni neoplazice, hematologice, autoimune, reumatologice, traumatisme etc.

Monitorizarea pacienților înrolați în studiu a presupus trei evaluări în dinamică: la internare, la 24 și la 72 de ore de la internare. La momentul admisiei în secția de Boli Infecțioase, au fost evaluați factorii de risc care țin de gazdă (vârsta, sexul, prezența comorbidităților), precum și cei asociați infecției (poarta de intrare a infecției, agentul etiologic, prezența determinărilor septice la distanță de focarul infecțios primar). Pentru aprecierea severității, au fost calculate scorurile APACHE IV, APS și SOFA la internare.

Au fost determinați următorii biomarkeri inflamatori: raportul neutrofile/limfocite (NLCR), volumul plachetar mediu (MPV), coeficientul de variație al dimensiunii eritrocitelor (RDW), fibrinogenul (FIB), proteina C reactivă (CRP), procalcitonina (PCT), hemopexina (HPX), feritina (FER), α 1 globulina, α 2 globulina, β globulina. Pentru fiecare biomarker, au fost calculate sensibilitatea, specificitatea și AUC pentru diagnosticul de sepsis. De asemenea, s-a urmărit identificarea unor valori-prag pentru fiecare biomarker, care să corespundă unor sensibilități și specificități înalte pentru diagnosticul de sepsis, precum și corelarea nivelurilor inițiale ale biomarkerilor inflamatori cu factorii de risc și cu scorurile de severitate APACHE IV, APS și SOFA.

La 24 și la 72 de ore la momentul internării, au fost reevaluați următorii biomarkeri inflamatori: NLCR, MPV, RDW, FIB, CRP și PCT. În plus, a fost evaluată dinamica biomarkerilor de inflamație în vederea identificării biomarkerului cu rata de scădere cea mai

rapidă și au fost efectuate corelațiile dinamicii biomarkerilor inflamatori cu prognosticul pacienților cu sepsis.

Planul studiului este prezentat în Figura nr. 1.

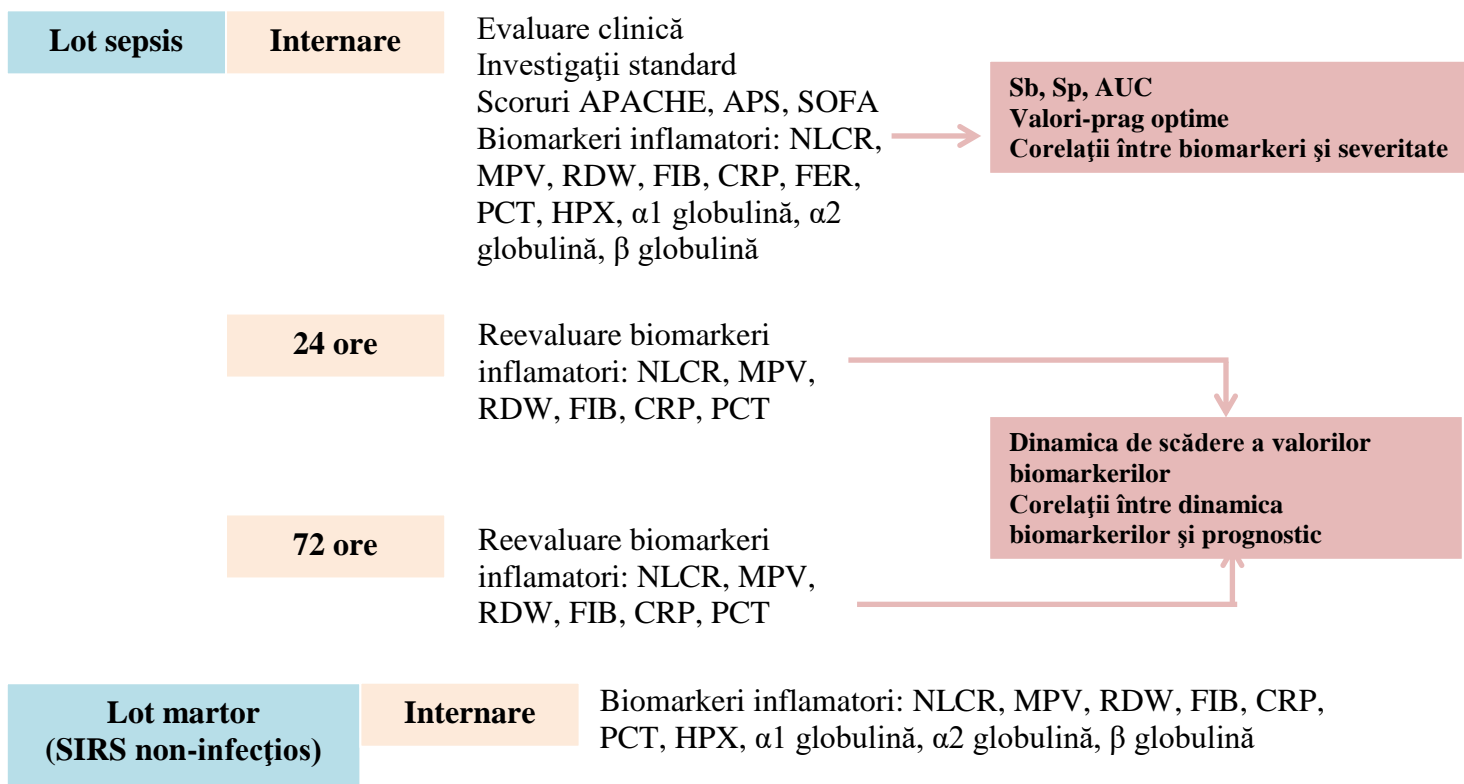


Figura 1. Planul studiului

Legendă: AUC – aria de sub curbă, CRP - proteină C reactivă, FER – feritină, FIB – fibrinogen, HPX – hemopexină, MPV – volum plachetar mediu, NLCR – raport neutrofile/limfocite, PCT – procalcitonină, RDW - coeficient de variație al dimensiunii eritrocitelor, Sb – sensibilitate, SIRS – sindrom de răspuns inflamator sistemic, Sp – specificitate

Pentru evaluarea dinamicii biomarkerilor inflamatori și a rolului acestora în monitorizarea evoluției pacienților cu sepsis, au fost alcătuite trei grupuri de pacienți, iar diferențele dintre procente de pacienți au fost evaluate comparativ între determinări.

- *Grupul nr. 1* - pacienții care au prezentat creșterea valorilor biomarkerilor sau scăderea acestora cu mai puțin de 10% între două determinări;
- *Grupul nr. 2* – pacienți care au prezentat scăderi ale valorilor biomarkerilor cuprinse între 10 și 30% între două determinări;

- *Grupul nr. 3* – pacienți care au prezentat scăderi ale valorilor biomarkerilor cu peste 30% între două determinări.

Pornind de la punctul de plecare și de la potențialul agent etiologic al infecției, toți pacienții diagnosticați cu sepsis au primit o schemă de antibioticoterapie inițial empirică, cu deescaladarea acesteia în cazurile cu germene identificat. Clasele de antibiotice și durata antibioticoterapiei, precum și asocierea terapiei cortizonice au fost evaluate pentru fiecare pacient.

Comisia de Etică din cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș” a analizat documentația studiului și a acordat avizul desfășurării acestui studiu în cadrul institutului. Toți pacienții înrolați au completat și semnat consimțământul de participare în studiu, după ce au primit informații despre scopul cercetării, despre confidențialitatea datelor, precum și despre beneficiul monitorizării riguroase a evoluției bolii prin determinarea în dinamică a biomarkerilor inflamatori.

Analiza statistică a datelor colectate a fost efectuată cu ajutorul programelor R versiunea 3.6.3. (The R Foundation), IBM SPSS Statistics versiunea 22 (New York, SUA) și Jamovi versiunea 1.2.12.

Tipul de distribuție al variabilelor continue a fost determinat prin inspecția vizuală a histogramelor și a graficelor Q-Q și prin efectuarea testului Shapiro-Wilk. Variabilele cu distribuție gaussiană au fost descrise prin media aritmetică și deviația standard, iar cele distribuite non-gaussian prin mediană și cuartilele 25 și 75. În analiza multivariată, asocierea dintre datele continue a fost evaluată prin calcularea indicilor Pearson sau Spearman, în funcție de tipul de distribuție. Diferența între media sau mediana a două grupuri independente a fost determinată prin testul T, respectiv testul Wilcoxon-Mann-Whitney. Pentru a afla diferența între proporțiile a două grupuri independente au fost utilizate testele Z, respectiv Chi-Square. De asemenea, a fost efectuată analiza curbelor ROC pentru a evalua performanța diagnostică a unor teste. Nivelul de semnificație statistică ales a fost $p < 0.05$.

Rezultate și discuții

În perioada 1 octombrie 2015 – 30 iunie 2017, au fost introduși în studiul de față 142 de pacienți: 105 pacienți diagnosticați cu sepsis de origine comunitară pe baza definiției sepsis-2, din care au fost selectați ulterior 51 de pacienți cu sepsis conform definiției sepsis-3 și 37 de martori, cunoscuți anterior sau diagnosticați la momentul respectiv cu afecțiuni non-infecțioase responsabile de SIRS. Cele două loturi au prezentat caracteristici demografice similare. Mediana vârstei a fost 57 (44; 68) ani în lotul pacienților cu sepsis și 53 (27; 68) ani în lotul martor, diferența nefiind semnificativă statistic. Distribuția pe sexe a fost similară în cele două loturi evaluate în studiu.

În ceea ce privește prezența co-patologiilor cronice, 81,9% dintre pacienții cu sepsis au prezentat comorbidități, cel mai frecvent întâlnite fiind: patologiile cardiovasculare (51,16%), afecțiunile neuropsihice (18,6%), boala renală cronică (17,44%), diabetul zaharat (16,27%), neoplaziile (16,27%), afecțiunile autoimune (11,62%) sau bolile hepatice cronice (11,62%). În lotul martor, investigațiile efectuate au exclus prezența unei cauze infecțioase pentru SIRS și au evidențiat alte patologii non-infecțioase asociate cu SIRS: boli reumatologice (27%), hemopatii (27%), cancere (21,6%), boli cardiovasculare (5,4%), afecțiuni dermatologice (5,4%) sau toxicități medicamentoase (8,1%).

Poarta de intrare a infecției a fost în ordinea descrescătoare a frecvenței: respiratorie (42,9%), urinară (24,8%), digestivă (21,9%), cutanată (6,7%) și neidentificată (3,8%). Izolarea agentului etiologic s-a realizat în mai puțin de jumătate din cazuri (40,95%), etiologia plurimicrobiană fiind prezentă în 7% din cazuri. Bacilii Gram-negativi (BGN) au fost identificați în aproximativ 65% din cazuri, cocci Gram-pozitivi (CGP) în 23,8% din cazuri, procente mai scăzute fiind înregistrate în cazul bacililor Gram-pozitivi (BGP), germenilor atipici sau cocilor Gram-negativi (CGN). Principalii germeni izolați ca agenți etiologici ai infecției au fost *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* și *Klebsiella pneumoniae*. Rata de izolare a germenilor în hemoculturi a fost estimată la 44,18%. În peste 80% din cazurile de sepsis de etiologie precizată, germenele a fost evidențiat și prin alte metode directe (uroculturi, culturi din spută, culturi din lichid cefalorahidian) sau indirecte (PCR, teste serologice, identificarea antigenelor urinare).

În ceea ce privește obiectivarea metastazelor septice, identificate la distanță de focarul infecțios primar, aproape 10% dintre pacienți au asociat împroșcări septice la distanță, secundare bacteriemiei. Localizările determinărilor septice secundare au fost mai frecvent cerebrale, pulmonare sau osteoarticulare.

Referitor la criteriile SIRS, toți pacienții înrolați au întrunit cel puțin două criterii, condiție obligatorie pentru includerea în studiu. Aproximativ 85% dintre pacienți au înregistrat febră și tahicardie, procente mai scăzute de pacienți asociind leucocitoză (62,85%), leucopenie (5,71%) sau polipnee (13,3%).

În vederea aprecierii prognosticului pacienților cu sepsis, au fost calculate la internare mai multe scoruri de severitate. Calculul scorului SOFA, efectuat inițial cu scopul anticipării riscului de evoluție nefavorabilă a devenit element obligatoriu în stabilirea diagnosticului de sepsis, conform definiției sepsis-3. Din totalul total de pacienți diagnosticați cu sepsis pe baza definiției sepsis-2, mai puțin de jumătate (48,6%) a înregistrat un scor SOFA la internare de peste 2 puncte. În ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de prezența și severitatea disfuncțiilor organice incluse în scorul SOFA, cei mai mulți dintre pacienți au prezentat insuficiență renală (26,64%), hepatică (24,48%) și hematologică (19,44%). În procente mai scăzute, au fost obiectivate insuficiență cardiocirculatorie, disfuncție respiratorie sau deteriorare neurologică.

De asemenea, au fost evaluate la internare și alte scoruri și elemente de severitate, cum ar fi: scorurile APACHE IV și APS, rata estimată de mortalitate și durata estimată de spitalizare în secția de Terapie Intensivă (TI). S-a obținut o mediană a ratei estimate de mortalitate de 5% și o mediană a duratei estimate de spitalizare în secția de TI de 4.1 zile. Aproximativ 60% dintre pacienți au prezentat alterarea coagulării la internare, tradusă printr-o valoare a concentrației de protrombină sub 80%. Aproape jumătate din pacienți au fost diagnosticați cu anemie în diverse grade. Evaluarea valorilor inițiale ale biomarkerilor inflamatori a fost efectuată atât în lotul pacienților cu sepsis, cât și în lotul martor, în vederea unei analize comparative între cele două loturi. De asemenea, au fost evaluate comparativ mai multe elemente de severitate între cele două loturi de studiu și s-au constatat diferențe semnificative statistic în cazul următorilor parametri: număr de leucocite ($p=0,001$), număr de trombocite ($p=0,010$), scor SOFA calculat la internarea în secția de Boli Infecțioase ($p<0,001$), scor APS ($p=0,005$) și durata estimată de spitalizare în terapie intensivă ($p=0,025$).

În ceea ce privește tratamentul inițiat, toți pacienții cu diagnostic cert sau cu suspiciune înaltă de sepsis au primit scheme antibiotice empirice cu spectru larg, până la izolarea agentului etiologic. În cazurile de sepsis cu germene identificat, s-a efectuat dezescaladarea antibioticoterapiei în funcție de antibiogramă. Cele mai utilizate clase de antibiotice au fost: cefalosporinele (47,6%), ciclilinele (39%), carbapenemele (23,8%), glicopeptidele (19%), penicilinele (16,2%) și fluoroquinolonele (13,3%). Durata tratamentului antibiotic a variat între 2 și 42 de zile, având o mediană de 10 (9;14) zile. În aproximativ 12% din cazuri, asocierea corticoterapiei a fost necesară, în principal în cazurile de sepsis cu punct de plecare respirator, cutanat sau în meningoencefalitele bacteriene.

Evaluarea rolului biomarkerilor inflamatori în stabilirea diagnosticului diferențial între pacienții cu sepsis și pacienții cu SIRS de cauze non-infecțioase

Studiul de față a evidențiat valori mai mari ale biomarkerilor inflamatori în lotul pacienților cu sepsis față de lotul martor. Diferențele dintre cele două loturi au avut semnificație statistică în cazul următorilor biomarkeri: NLCR ($p < 0,001$), CRP ($p = 0,002$) și PCT ($p < 0,001$), așa cum se poate observa în Tabelul I. Valorile HPX au fost apropiate în cele două loturi, valoarea medie a acestora fiind $1,12 \pm 0,32$ g/l în lotul pacienților cu sepsis și $1,10 \pm 0,40$ g/l în lotul martor ($p = 0,821$). În Figura 2. (A-B), pot fi observate distribuțiile pacienților în cele două loturi în funcție de valorile PCT, respectiv HPX la internare.

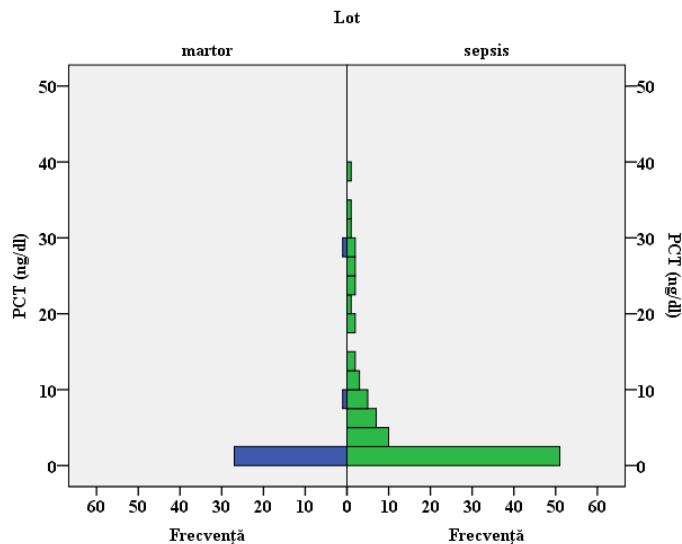
Tabelul I. Analiza comparativă a celor două loturi evaluate în studiu

Variabila	Lot sepsis (conform definiției sepsis-2) (n=105)	Lot martor (n=37)	p
Vârsta (ani)	57 (44; 68)	53 (27; 68)	0,104
Criterii SIRS			
Temperatura (°C)	38,5 (38; 39)	38 (38; 38,6)	0,475
AV (/minut)	100 (93; 106)	100 (92; 100)	0,113
FR (/minut)	20 (20; 20)	20 (20; 20)	0,196
Nr. leucocite (/mmc)	14.400 (9.990; 20.540)	11.600 (6.700; 13.600)	0,001

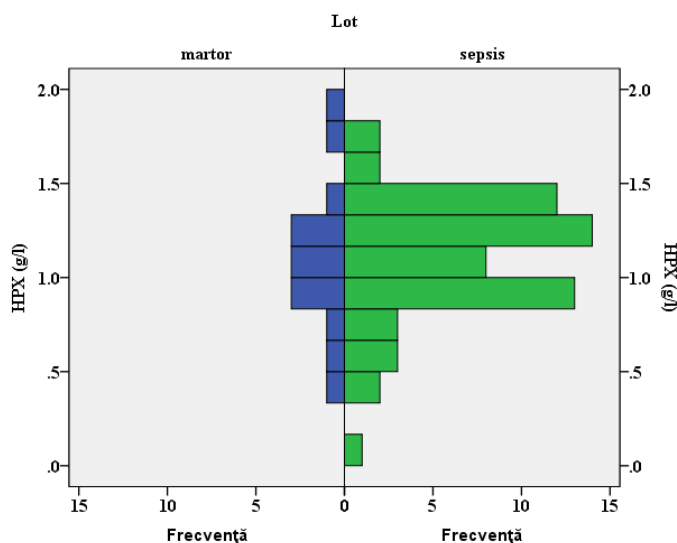
Elemente de severitate			
SOFA (puncte)	1 (0; 3)	0 (0; 1)	<0,001
APACHE IV	28 (20; 40)	28 (15; 33)	0,214
APS	18 (13; 27)	14 (9; 24)	0,005
Rata estimată de mortalitate (%)	5 (2,65; 9,45)	6,90 (4,90; 10,20)	0,431
Durata estimată de spitalizare în TI (zile)*	4,01 ± 1,49	3,39 ± 1,14	0,025
Parametri biologici			
Hemoglobina	12 (11,1; 13,3)	11,70 (10,40; 13,10)	0,603
Nr. trombocite (/mmc)	210.000 (141.000; 304.000)	300.000 (233.000; 437.000)	0,010
NLCR	13,01 (6,54; 22,80)	4,08 (3; 8,45)	<0,001
MPV (fl)	8,10 (7,50; 8,70)	7,90 (7,35; 8,90)	0,425
RDW (%)	13,80 (13; 14,70)	14 (13,50; 15,15)	0,222
FIB (mg/dl)	635 (474; 816)	465 (391; 770)	0,058
CRP (mg/l)	159,5 (97; 212)	89 (22,85; 173,50)	0,002
PCT (ng/ml)	2,33 (0,36; 11,32)	0,13 (0,05; 0,21)	<0,001
HPX (g/l)*	1,12 ± 0,32	1,10 ± 0,40	0,821
α1 globulina (g/dl)*	0,48 ± 0,16	0,44 ± 0,11	0,344
α2 globulina (g/dl)	0,88 (0,78; 0,95)	0,86 (0,76; 1,07)	0,843
β globulina (g/dl)*	0,80 ± 0,13	0,80 ± 0,15	0,965

Rezultate exprimate ca mediană. *Date exprimate ca valoare medie.

Legendă: AV – alură ventriculară, APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APS – Admission Point Score, CRP – proteina C reactivă, FIB – fibrinogen, FR – frecvență respiratorie, HPX – hemopexină, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină, SOFA – Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment, TI – terapie intensivă



A. Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de valoarea PCT la internare

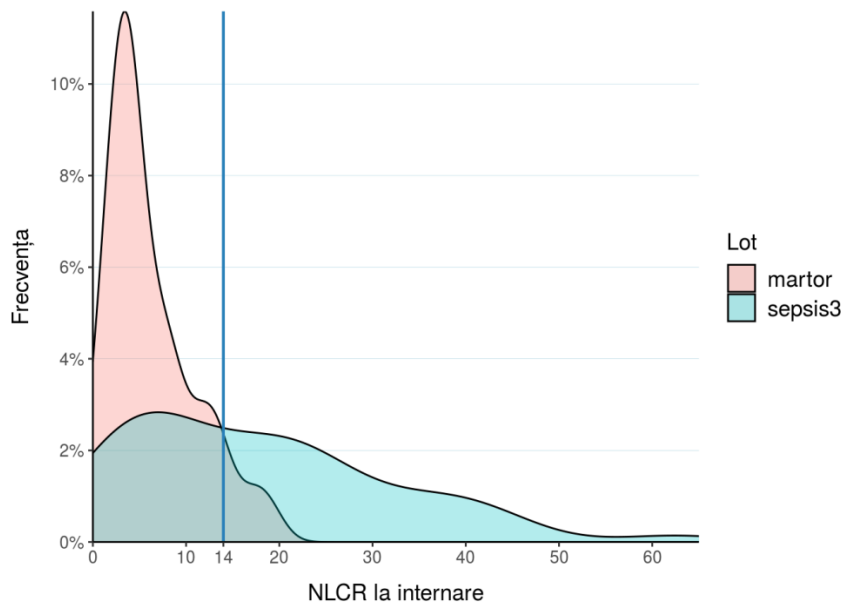


B. Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de valoarea HPX la internare

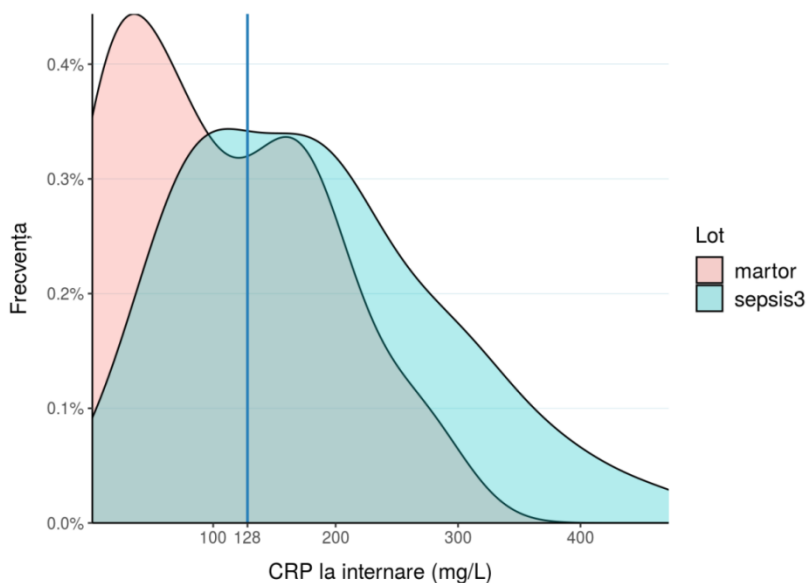
Figura 2. (A-B). Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de valorile biomarkerilor inflamatori la internare

Legendă: HPX – hemopexină, PCT – procalcitonină

Rezultatele obținute au fost similare între lotul pacienților cu sepsis înrolați conform definiției sepsis-2 și sublotul pacienților selectați conform definiției sepsis-3. Distribuția pacienților în funcție de valorile inițiale ale NLCR și CRP pot fi observate în Figura 3. (A-B).



A. Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de valorile inițiale ale NLCR și valoarea-prag optimă a NLCR la internare



B. Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de valorile inițiale ale CRP și valoarea-prag optimă a CRP la internare

Figura 3. Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de valorile inițiale ale biomarkerilor inflamatori și valorile-prag optime ale acestora la internare

Legendă: CRP – proteina C reactivă, NLCR - raport neutrofile/limfocite

În ceea ce privește NLCR, se observă că nivelurile la internare au fost mai ridicate în lotul de sepsis comparativ cu lotul martor. În plus, graficul de mai jos evidențiază o valoare-prag optimă de aproximativ 14, care se caracterizează prin cea mai înaltă sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul de infecție sistemică bacteriană. În mod similar, pacienții cu sepsis au înregistrat valori mai înalte ale CRP, comparativ cu lotul martor. În lotul de studiu, valorile inițiale ale CRP au atins niveluri de peste 400 mg/l, în timp ce în lotul martor, acestea nu au depășit 400 mg/l. Valoarea-prag optimă a CRP a fost apreciată la aproximativ 128 mg/l.

Rezultatele studiului nostru sunt în conformitate cu datele publicate pe aceeași temă în literatura de specialitate. Într-un studiu recent efectuat pe un lot de 644 de pacienți internați în TI (276 de pacienți cu sepsis și 388 de martori cu SIRS non-infecțios), au fost comparate valorile mai multor biomarkeri inflamatori între cele două loturi: CRP, PCT, numărul de leucocite, numărul de neutrofile, numărul de limfocite și NLCR. Dintre aceștia, au fost înregistrate diferențe semnificative statistic în cazul CRP, PCT, numărului de limfocite și NLCR [26]. În ceea ce privește HPX, studiul de față pare a fi primul din literatura de specialitate care a evaluat comparativ valorile HPX între un lot de pacienți cu sepsis și un lot martor de pacienți cu SIRS non-infecțios, însă nu s-au observat diferențe între cele două loturi.

Evaluarea rolului diagnostic al biomarkerilor inflamatori la pacienții cu sepsis

În vederea identificării parametrului cu cele mai bune proprietăți în stabilirea diagnosticului de sepsis bacterian, pentru fiecare biomarker de inflamație au fost calculate sensibilitatea, specificitatea și aria de sub curba ROC (AUC). În Tabelul II pot fi observate caracteristicile biomarkerilor de inflamație pentru anumite valori-prag optime în lotul pacienților cu sepsis-2. Valorile acestora sunt similare în subplotul pacienților cu sepsis-3.

În Figura 4 sunt evidențiate curbele ROC ale biomarkerilor inflamatori evaluate în Tabelul II. Se poate observa faptul că PCT este superioară celorlalți biomarkeri analizați, precum NLCR, CRP, FIB, MPV, HPX și RDW. Valoarea AUC a PCT situată între 0,8 și 0,9, plasează acest biomarker în categoria testelor cu acuratețe foarte bună pentru diagnosticul de sepsis. În cazul NLCR, AUC a fost evaluată la 0,772, ceea ce se asociază cu o acuratețe diagnostică medie spre bună pentru sepsis. Acestea sunt urmate de CRP și FIB, ale căror AUC au fost cuprinse între 0,6 și 0,7, asociate cu o acuratețe scăzută pentru diagnostic. În cazul MPV, HPX și RDW, AUC

se situează în jurul valorii de 0,5, ceea ce se traduce printr-o discriminare aleatorie pentru diagnosticul pacienților cu sepsis.

Tabelul II. Caracteristicile biomarkerilor inflamatori în lotul pacienților cu sepsis-2

Variabila	Valoare-prag optimă	Sensibilitate	Specificitate	AUC	CI
NLCR	9,25	0,676	0,805	0,772	(0,687; 0,857)
MPV (fl)	8,30	0,457	0,694	0,545	(0,430; 0,660)
RDW (%)	13,30	0,380	0,805	0,432	(0,330; 0,534)
FIB (mg/dl)	546,5	0,610	0,568	0,605	(0,492; 0,718)
CRP (mg/l)	97	0,755	0,555	0,671	(0,569; 0,774)
PCT (ng/dl)	0,230	0,818	0,793	0,824	(0,738; 0,910)
HPX (g/l)	1,05	0,633	0,400	0,534	(0,362; 0,706)
α1 globulina (g/dl)	0,465	0,531	0,500	0,558	(0,418; 0,698)
α2 globulina (g/dl)	0,865	0,551	0,500	0,485	(0,320; 0,650)
β globulina (g/dl)	0,755	0,633	0,500	0,507	(0,353; 0,661)

Legendă: CRP – proteina C reactivă, FIB – fibrinogen, HPX – hemopexină, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină

O metaanaliză recentă care a urmărit 28 de studii și 2661 de pacienți cu sepsis a evidențiat o AUC a PCT de 0,850 (0,790, 0,890), fiind superioară CRP (0,710 [0,630; 0,780]) [27]. Valorile obținute au fost similare celor obținute în studiul de față, plasând PCT în fruntea biomarkerilor inflamatori în ceea ce privește acuratețea pentru diagnosticul de sepsis. În ceea ce privește utilitatea NLCR în stabilirea diagnosticului de sepsis, *Guroi* și colaboratorii săi au ajuns la concluzii asemănătoare studiului de față. În acest studiu, NLCR s-a asociat cu o valoare a AUC de 0,751 (0,713; 0,786), superioară CRP (0,643 [0,600, 0,685]) sau numărului de leucocite (0,682 [0,642; 0,721]). Sensibilitatea și specificitatea NLCR pentru sepsis au fost apropiate de cele obținute în prezentul studiu: 57,8%, respectiv 83,9% [28]. Valoarea AUC a HPX a fost apreciată la 0,534 (0,362; 0,706), ceea ce corespunde unui grad de acuratețe foarte scăzut pentru identificarea pacienților cu sepsis. Până la momentul actual, nu a fost publicat niciun studiu care

să evalueze AUC, sensibilitatea și specificitatea HPX pentru diagnosticul de sepsis, ceea ce subliniază o dată în plus contribuția studiului de față în completarea unor goluri existente în prezent în literatura de specialitate.

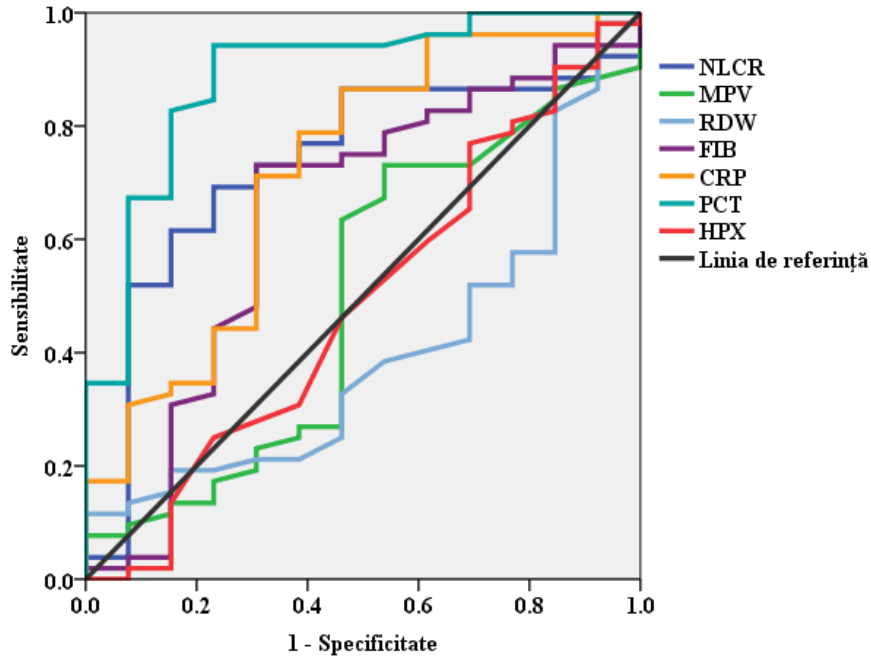


Figura 4. Curbele ROC ale biomarkerilor inflamatori la internare în lotul pacienților cu sepsis-2

Legendă: CRP – proteina C reactivă, FIB – fibrinogen, HPX – hemopexină, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină, ROC – receiver operating characteristic

Pentru fiecare biomarker de inflamație au fost selectate anumite valori-prag pentru care au fost calculate sensibilitatea, respectiv specificitatea pentru diagnostic, în vederea orientării rapide asupra diagnosticului de sepsis. Rezultatele obținute sunt evidențiate în Tabelul III.

Astfel, pentru o valoare inițială a NLCR de 5, sensibilitatea a fost estimată la 81,9% și specificitatea la 58,3%. O valoare a NLCR de 10 se asociază cu scăderea sensibilității (63,8%), dar cu creșterea specificității la 80,6%. Un nivel inițial al CRP de 200 mg/l se asociază cu o specificitate de 88,9%, în timp ce o valoare de peste 300 mg/l a CRP la internare se corelează cu specificitate de 100% pentru diagnosticul de sepsis bacterian. PCT, biomarkerul cu cea mai înaltă specificitate pentru infecțiile bacteriene, se asociază cu o specificitate de 93,1% în cazul în care valoarea inițială depășește 2 ng/dl și de 96,6% dacă valoarea inițială este de peste 10 ng/dl.

În cazul HPX, o valoare inițială de 1,15 g/l se asociază cu o specificitate de 60% pentru sepsisul bacterian, în timp ce o valoare de peste 1,35 g/l corespunde unei specificități de 80% pentru același diagnostic. Creșterea HPX peste 1,45 g/l se asociază cu diagnosticul de sepsis în 86,7% din cazuri. Din păcate, sensibilitatea acestui biomarker pentru diagnosticul de sepsis este scăzută, fiind apreciată la 50% pentru o valoare-prag de 1,15 g/l, la 26,7% pentru o valoare-prag de 1,35 g/l și la 15% pentru o valoare-prag de 1,45 g/l. Prin studiul actual, am subliniat faptul că HPX nu este un biomarker care să orienteze asupra diagnosticului de sepsis, nefiind necesar a se evalua la internarea pacientului.

Tabelul III. Caracteristicile biomarkerilor inflamatori pentru valori-prag prestabilite în lotul pacienților cu sepsis-2

Variabila	Valoare-prag	Sensibilitate	Specificitate
NLCR	5	0,819	0,583
	10	0,638	0,806
MPV (fl)	7	0,924	0,167
	10	0,086	0,889
RDW (%)	13	0,714	0,167
	15	0,210	0,750
FIB (mg/dl)	600	0,543	0,568
	800	0,276	0,784
CRP (mg/l)	200	0,276	0,889
	300	0,122	1,000
PCT (ng/dl)	2	0,515	0,931
	10	0,263	0,966
HPX (g/l)	1,15	0,500	0,600
	1,35	0,267	0,800
	1,45	0,150	0,867

Legendă: CRP – proteina C reactivă, FIB – fibrinogen, HPX – hemopexină, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină

Evaluarea rolului prognostic al biomarkerilor inflamatori în sepsis prin corelarea valorilor inițiale ale acestora cu severitatea infecției

Dintre parametrii hemogramei, MPV și RDW pot fi utili în aprecierea prognosticului pacienților cu sepsis, fapt dovedit de corelațiile semnificative ale acestora cu diverși factori predictivi ai severității precum scorurile APACHE IV, APS, SOFA, durata estimată de spitalizare în TI sau numărul de determinări septice secundare (Tabelul IV).

Raportările din literatura de specialitate referitoare la rolul predictiv al parametrilor hemogramei la pacientul cu sepsis sunt variate. Într-un studiu care a inclus 235 de pacienți diagnosticați cu forme severe de pneumonie, valorile medii ale MPV au fost similare în lotul supraviețuitorilor și în lotul pacienților care au decedat, însă valorile MPV au crescut în primele 96 de ore de spitalizare, diferențele dintre valorile zilnice fiind semnificativ mai mari în lotul de decese. Concluzia acestui studiu a fost că MPV poate fi utilizat ca factor de prognostic al mortalității [29]. În plus, RDW este un factor predictiv independent al ratei de deces în primele 30 de zile și un element de evaluare precoce a riscului de deteriorare clinică în cazul pacienților care se prezintă în unitățile de primiri urgente cu suspiciune de infecție [30].

Rolul prognostic al FIB și CRP la pacienții cu sepsis este limitat, niciuna dintre corelațiile acestor biomarkeri cu elementele de severitate nefiind asociată cu semnificație statistică. Datele sunt concordante cu altele deja publicate în literatura de specialitate.

Un biomarker care și-a dovedit rolul prognostic în sepsis este PCT, ale cărui valori inițiale s-au corelat cu mai multe elemente sugestive pentru severitate în cadrul studiului de față. Corelațiile semnificative cu numărul de insuficiențe organice, cu scorurile SOFA, APACHE IV, APS și cu rata estimată de mortalitate întăresc valoarea PCT în aprecierea prognosticului pacienților cu sepsis. Studiile ultimilor ani arată utilitatea incontestabilă a PCT în evaluarea prognosticului pacienților cu sepsis. Wang și colaboratorii au analizat acest parametru prin corelarea valorilor PCT la internare cu scorurile de severitate APACHE II și SOFA, în ambele cazuri corelațiile fiind semnificative statistic ($p < 0,001$) [31]. Pe de altă parte, există studii care au ajuns la concluzia că PCT este un biomarker cu specificitate înaltă pentru infecții bacteriene, însă utilitatea sa ca factor de prognostic este limitată. Acest fapt a fost demonstrat prin corelațiile slabe cu scorul SOFA sau cu durata de spitalizare, precum și prin diferența nesemnificativă statistic dintre valorile PCT în lotul de supraviețuitori și lotul de decese [32]. Aceste rezultate sunt discordante față de cele din studiul de față.

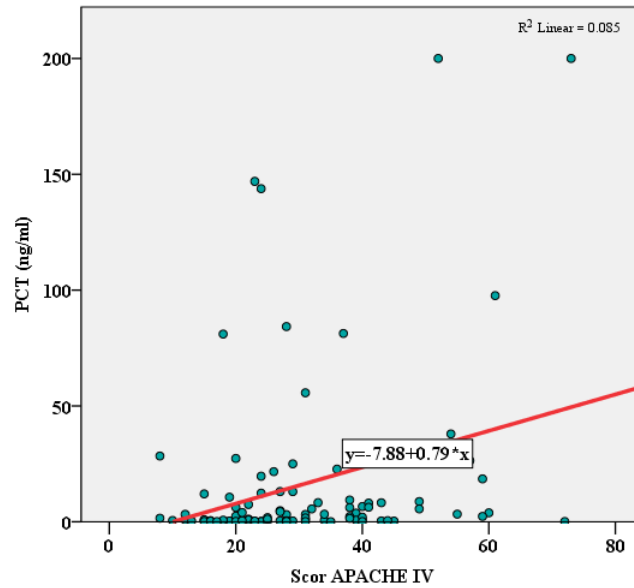
Tabelul IV. Corelațiile între nivelurile inițiale ale biomarkerilor inflamatori și diverse scoruri și elemente de severitate în lotul pacienților cu sepsis-2 (n=105)

Variabila	Corelații				
	SOFA	APACHE IV	APS	Rata estimată de mortalitate	Durata estimată de spitalizare în TI
NLCR	rho=0,101 p=0,304	rho=0,015 p=0,879	rho=0,019 p=0,844	rho=-0,011 p=0,912	rho=-0,050 p=0,609
MPV (fl)	rho=0,246* p=0,012	rho=0,060 p=0,542	rho=-0,003 p=0,977	rho=0,090 p=0,364	rho=0,115 p=0,243
RDW (%)	rho=0,272* p=0,005	rho=0,245* p=0,012	rho=0,106 p=0,282	rho=0,171 p=0,082	rho=-0,171 p=0,081
FIB (mg/dl)	rho=-0,152 p=0,121	rho=-0,133 p=0,177	rho=-0,099 p=0,313	rho=-0,083 p=0,402	rho=0,063 p=0,520
CRP (mg/l)	rho=0,134 p=0,189	rho=-0,038 p=0,713	rho=0,057 p=0,577	rho=0,026 p=0,800	rho=0,030 p=0,766
PCT (ng/dl)	rho=0,471* p<0,001	rho=0,309* p=0,002	rho=0,230* p=0,022	rho=0,276* p=0,006	rho=-0,033 p=0,746
HPX (mg/ml)	rho=-0,157 p=0,231	rho=-0,025 p=0,848	rho=-0,069 p=0,601	rho=0,074 p=0,574	rho=0,325 ^{1*} p=0,026
FER (ng/ml)	rho=0,347 p=0,360	rho=0,502 p=0,168	rho=0,318 p=0,404	rho=0,467 p=0,205	r=0,007 ¹ p=0,985
α1 globulina (g/dl)	rho=-0,055 p=0,706	rho=-0,024 p=0,871	rho=-0,089 p=0,545	rho=-0,070 p=0,633	r=0,011 ¹ p=0,942
α2 globulina (g/dl)	rho=-0,322* p=0,024	rho=-0,028 p=0,847	rho=-0,208 p=0,151	rho=0,077 p=0,598	rho=0,089 p=0,544
β globulina (g/dl)	rho=-0,022 p=0,879	rho=0,057 p=0,695	rho=-0,001 p=0,994	rho=0,135 p=0,356	r=0,263 ¹ p=0,067

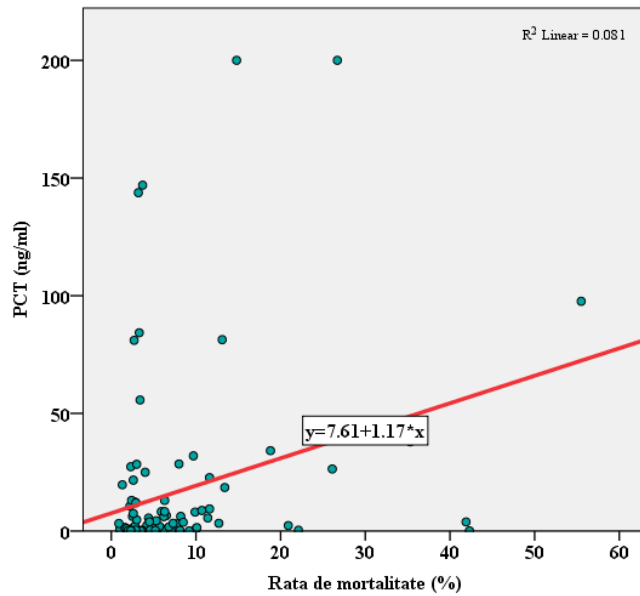
*Corelație semnificativă statistic sub 0,05; Corelații stabilite cu ajutorul coeficientului Spearman. ¹Corelație stabilită cu ajutorul coeficientului Pearson.

Legendă: APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APS – Admission Point Score, CRP – proteina C reactivă, FIB – fibrinogen, HPX – hemopexină, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină, SOFA – Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment, TI – terapie intensivă

Figura 5. (A-B) evidențiază corelațiile dintre PCT și scorul APACHE IV, respective între PCT și rata estimată de mortalitate.



A. Corelația între PCT și scorul APACHE IV



B. Corelația între PCT și rata estimată de mortalitate

Figura 5. Corelațiile între PCT și scorul APACHE IV, respectiv rata de mortalitate în lotul pacienților cu sepsis-2

Legendă: APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, PCT – procalcitonină

Atât în lotul pacienților cu sepsis-2, cât și în subplotul celor cu sepsis-3, au fost obținute corelații direct proporționale ale valorilor inițiale ale HPX cu numărul de metastaze septice și cu durata estimată de spitalizare în TI. O valoare înaltă a HPX la internare se asociază cu extensia infecției (definită prin numărul de determinări septice la distanță de focarul septic primar) și cu o durată mai lungă de spitalizare. Din punct de vedere fiziopatologic, atunci când mai multe țesuturi sunt infectate, concentrația serică a hemului liber crește, iar organismul își pune în valoare diverse mecanisme de răspuns la stress, printre care creșterea sintezei hepatice de HPX. În acest context, corelația semnificativă a valorilor inițiale ale HPX cu durata estimată de spitalizare era previzibilă, întrucât pacienții cu infecție extinsă la nivelul mai multor organe necesită o durată mai lungă de tratament antibiotic și implicit o durată mai lungă de spitalizare. Prin urmare, la pacienții diagnosticați cu sepsis care asociază o valoare mare a HPX la internare, este importantă efectuarea unui bun screening al focarelor septice posibile. Din știința noastră, această constatare nu a mai fost raportată până în prezent în literatura de specialitate, fiind o contribuție importantă a studiului de față, ce poate fi analizată și completată în studii viitoare.

În vederea evaluării comparative a utilității biomarkerilor de inflamație în aprecierea prognosticului pacienților cu sepsis, au fost efectuate corelațiile biomarkerilor între ei, atât la momentul internării, cât și la 24 și la 72 de ore de la internare. În Tabelul V, pot fi observate corelațiile dintre valorile inițiale ale biomarkerilor în lotul pacienților cu sepsis-2.

Dintre corelațiile evidențiate în Tabelul nr. IV, unele ar putea ajuta în practica medicală de zi cu zi, așa cum este cea dintre NLCR și PCT, asociată cu semnificație statistică. Atât NLCR, cât și PCT și-au dovedit utilitatea în monitorizarea pacienților diagnosticați cu sepsis, însă NLCR este mai ieftin și mai ușor accesibil.

În vederea evaluării cât mai aprofundate a HPX, parametru mai puțin studiat până în prezent în sepsis, au fost efectuate corelațiile cu toți ceilalți biomarkeri inflamatori. Datele obținute au arătat corelații semnificative statistic cu majoritatea biomarkerilor nespecifici de inflamație, precum FIB, CRP, RDW, α 1 globulina sau α 2 globulina. De menționat că nu au fost obținute corelații semnificative cu biomarkeri cu specificitate înaltă pentru sepsisul bacterian, cum ar fi PCT sau NLCR. Aceste rezultate plasează HPX în categoria reactanților de faza acută, cu specificitate redusă pentru infecțiile bacteriene.

Tabelul V. Corelațiile dintre valorile biomarkerilor inflamatori la internare în lotul pacienților cu sepsis-2 (n=105)

		NLCR	MPV	RDW	FIB	CRP	PCT	HPX	FER	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β
NLCR	rho	1	0,079	0,002	-0,019	0,031	0,351	-0,063	-0,467	-0,395	-0,148	0,021
	p		0,424	0,984	0,851	0,762	<0,001	0,634	0,205	0,005	0,310	0,886
MPV	rho	0,079	1	0,143	-0,021	-0,012	0,355	0,002	-0,118	0,060	-0,071	0,195
	p	0,424		0,146	0,834	0,905	<0,001	0,990	0,763	0,680	0,630	0,178
RDW	rho	0,002	0,143	1	-0,116	0,059	0,220	-0,279	-0,235	0,139	-0,087	-0,195
	p	0,984	0,146		0,238	0,566	0,029	0,031	0,542	0,342	0,552	0,180
FIB	rho	-0,019	-0,021	-0,116	1	0,448	0,049	0,478	-0,433	0,445	0,762	0,324
	p	0,851	0,834	0,238		<0,001	0,633	<0,001	0,244	0,001	<0,001	0,023
CRP	rho	0,031	-0,012	0,059	0,448	1	0,226	0,316	-0,571	0,210	0,325	0,313
	p	0,762	0,905	0,566	<0,001		0,030	0,019	0,180	0,156	0,026	0,032
PCT	rho	0,351	0,355	0,220	0,049	0,226	1	0,056	0,233	0,055	-0,218	-0,016
	p	<0,001	<0,001	0,029	0,633	0,030		0,678	0,546	0,705	0,132	0,911
HPX	rho/r¹	-0,063	0,002	-0,279	0,478	0,316	0,056	1	0,2191	0,392 ¹	0,711	0,090 ¹
	p	0,634	0,990	0,031	<0,001	0,019	0,678		0,781	0,039	<0,001	0,649
FER	rho	-0,467	-0,118	-0,235	-0,433	-0,571	0,233	0,219 ¹	1	-0,069 ¹	-0,058	-0,508 ¹
	p	0,205	0,763	0,542	0,244	0,180	0,546	0,781		0,896	0,913	0,303
$\alpha 1$	rho/r¹	-0,395	0,060	0,139	0,445	0,210	0,055	0,392 ¹	-0,069 ¹	1	0,362	0,073 ¹
	p	0,005	0,680	0,342	0,001	0,156	0,705	0,039	0,896		0,011	0,619
$\alpha 2$	rho	-0,148	-0,071	-0,087	0,762	0,325	-0,218	0,711	-0,058	0,362	1	0,443
	p	0,310	0,630	0,552	<0,001	0,026	0,132	<0,001	0,913	0,011		0,001
β	rho/r¹	0,021	0,195	-0,195	0,324	0,313	-0,016	0,090 ¹	-0,508 ¹	0,073 ¹	0,443	1
	p	0,886	0,178	0,180	0,023	0,032	0,911	0,649	0,303	0,619	0,001	

Corelații stabilite cu ajutorul coeficientului Spearman. ¹Corelații stabilite cu ajutorul coeficientului Pearson.
 Legendă: CRP – proteina C reactivă, FER – feritină, FIB – fibrinogen, HPX – hemopexină, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină

Evaluarea dinamicii valorilor biomarkerilor de inflamație în primele 72 de ore de la internare

Dintre biomarkerii evaluați, valorile inițiale ale NLCR, FIB și PCT au scăzut semnificativ între determinări. În Figura 6 se poate observa dinamica descendentă a NLCR între momentul internării și cele două determinări efectuate ulterior, la 24 și la 72 de ore. În cazul NLCR, au fost

înregistrate scăderi de peste 30% din valorile inițiale în aproximativ 63% din cazuri la 24 de ore și în aproximativ 83% din cazuri la 72 de ore.

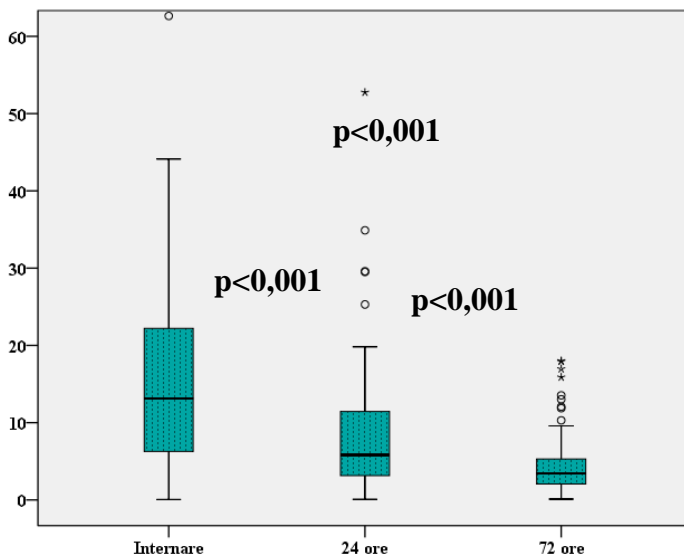


Figura 6. Dinamica NLCR în primele 72 de ore de internare
 Legendă: NLCR – raport neutrofile/limfocite

Un alt biomarker cu tendință evidentă de scădere în primele 72 de ore a fost FIB, diferențele între medianele FIB în zilele 0, 1 și 3 fiind semnificative statistic. Pe de altă parte, analiza procentelor pacienților în funcție de gradul de descreștere al FIB a arătat că doar 10,7% dintre pacienți au înregistrat o scădere de peste 30% la 24 de ore și doar 34% dintre pacienți au prezentat scăderi importante la 72 de ore de la internare.

În ceea ce privește PCT, s-a observat o tendință de scădere evidentă în primele 72 de ore de spitalizare, diferențele între medianele acestui marker din zilele 0, 1 și 3 fiind semnificative statistic ($p < 0,001$). Aproape jumătate dintre pacienți a înregistrat o scădere a PCT de peste 30% în primele 24 de ore și aproape trei sferturi au prezentat scăderi importante ale acestui biomarker în primele 72 de ore de la internare.

Rezultatele obținute au arătat o creștere discretă a CRP față de valoarea inițială în primele 24 de ore de internare, urmată de o scădere semnificativă după 72 de ore de la prima determinare. Dinamica lentă de descreștere a valorilor CRP reiese și din faptul că la 24 de ore, doar aproximativ 24% dintre pacienți au înregistrat scăderi de peste 30% din valorile de la internare, în timp ce la 72 de ore, aproape 74% au prezentat scăderi substanțiale.

Valorile MPV și RDW au înregistrat variații nesemnificative între cele trei determinări. În ceea ce privește MPV, aproximativ 94% dintre pacienți au înregistrat creșteri sau scăderi sub 10% din valoarea inițială în primele 24 de ore de spitalizare, niciun pacient neînregistrând scăderi de peste 30%. Procentele se mențin similare la 72 de ore de la internare. În cazul RDW, niciun pacient nu a înregistrat scăderi mai mari de 10% din valoarea inițială după 24 sau după 72 de ore de spitalizare.

Analiza comparativă între procentele de pacienți grupați în funcție de gradul de descreștere al biomarkerilor inflamatori poate fi observată în Figura 7. Din acest grafic, reiese că procentele cel mai înalte de pacienți care au prezentat o scădere importantă a valorilor biomarkerilor (peste 30%) între cele două determinări sunt înregistrate în cazul NLCR, PCT și CRP. În procente mai mici, au fost înregistrate scăderi ale FIB, în timp ce pentru MPV și RDW, niciun pacient nu a prezentat scăderi de peste 30% în primele 24 de ore de spitalizare.

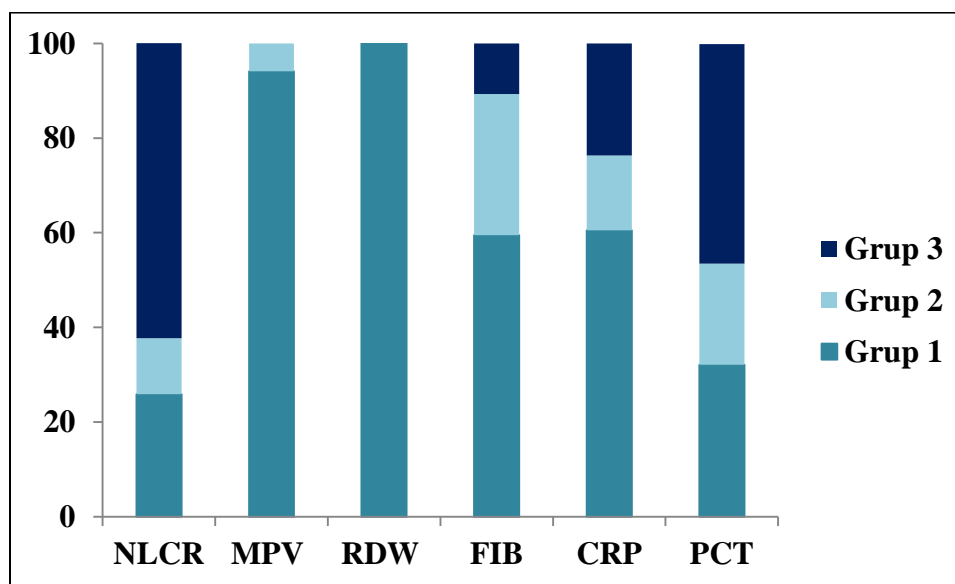


Figura 7. Analiza comparativă a procentelor de pacienți în funcție de gradul de scădere al biomarkerilor inflamatori între momentul internării și 24 de ore după internare, în lotul pacienților cu sepsis-2 (n=105)

Legendă: Grup 1 - pacienți care au prezentat creșterea sau scăderea valorilor biomarkerilor cu <10% între determinări; Grup 2 – pacienți care au prezentat scăderea valorilor biomarkerilor între 10 și 30% între determinări; Grup 3 – pacienți care au prezentat scăderea valorilor biomarkerilor cu >30% între determinări.

CRP – proteina C reactivă, FIB – fibrinogen, NLCR – raport neutrofile/limfocite, MPV – volum plachetar mediu, RDW – coeficient de variație a dimensiunii eritrocitelor, PCT – procalcitonină

Limitele studiului

Deoarece recrutarea pacienților a fost efectuată pe secții obișnuite de Boli Infecțioase, studiul de față nu a inclus pacienți severi și critici, admiși direct în secțiile de Terapie Intensivă. Deși la o primă vedere, acest fapt ar putea reprezenta o limită a studiului actual, pentru analizarea obiectivelor propuse, un lot de pacienți cu rată mai mică de deces în primele 72 de ore de la internare a făcut posibilă o analiză în dinamică a biomarkerilor inflamatori. În cazul pacienților internați în Terapie Intensivă, loturile de studiu sunt mult mai heterogene, iar prognosticul este influențat de o multitudine de factori care nu au neapărat legătură cu procesul septic. Încercarea inițială de a recruta pacienți din Terapie Intensivă a fost ulterior abandonată, constatându-se:

- Rate înalte de deces în primele 48 de ore (făcând imposibilă aprecierea dinamicii biomarkerilor de inflamație)
- Numeroase comorbidități care falsificau valoarea inițială a scorurilor de severitate, creșterea acestora nefiind cauzată exclusiv de infecție.

O altă limită constă în modul de recrutare a pacienților din lotul martor, care s-a efectuat de asemenea pe secții de Boli Infecțioase. În majoritatea cazurilor, a fost vorba de pacienți cu febră de cauză neprecizată, în cazul cărora investigațiile efectuate au infirmat o cauză infecțioasă a sindromului febril. Pentru identificarea unui număr mai mare de pacienți în lotul martor ar fi necesară pe viitor o abordare interdisciplinară, realizată cu ajutorul colegilor din departamente de reumatologie, oncologie sau hematologie. De asemenea, lotul martor a cuprins pacienți cu patologii diferite. Poate ar fi mai util pe viitor a se compara un lot al pacienților cu sepsis cu loturi de pacienți reumatologici, oncologici, hematologici etc.

O altă problemă ar putea fi considerată înrolarea pacienților din lotul de studiu pe baza definiției sepsis-2. Utilizarea acesteia ar putea duce la includerea unor pacienți cu infecții localizate care îndeplinesc criteriile de SIRS sau, din contră, la excluderea unor cazuri de sepsis cu mai puțin de două criterii pentru SIRS. Această limită a fost parțial rezolvată retrospectiv, prin selecția pacienților cu scorul SOFA peste 2 puncte. Pe de altă parte, deși acest aspect ar putea fi considerat o limită a studiului actual, compararea unor pacienți cu sepsis definiți pe criterii diferite ar putea reprezenta un mare plus. În literatura de specialitate, sunt multe studii recente care arată că diagnosticarea pacienților cu sepsis pe baza definiției sepsis-3 ar putea fi prea limitativă. Există de altfel și în studiul actual, pacienți cu infecție sistemică severă cu germene identificat, cu valori ridicate ale scorurilor de severitate la internare, care nu au întrunit criteriile

de includere în sublotul pacienților cu sepsis-3. Poate că ar merita a se efectua în viitor studii pe loturi mari de pacienți cu infecții sistemice, pentru a vedea dacă definiția actuală nu exclude pacienți severi, care s-ar fi încadrat în definiția sepsis-2.

Deși planul inițial de lucru cuprindea și dozarea unor biomarkeri mai noi și mai puțin studiați inclusiv la nivel internațional (de tipul suPAR, sTREM-1, proADM etc), am întâmpinat numeroase dificultăți în această privință, atât din punct de vedere financiar, cât mai ales din cauza neomologării în laboratoarele din România a unor soft-uri cu ajutorul cărora să se poată lucra kituri achiziționate din străinătate. Chiar și determinarea HPX a reprezentat o problemă dificilă, efectuarea determinărilor fiind realizată în laboratoare din Germania.

Concluzii și contribuții personale

În urma rezultatelor obținute în cadrul prezentei cercetări, am formulat o serie de concluzii, care vor fi prezentate în continuare.

1. Vârsta și sexul nu s-au corelat cu incidența sepsisului, distribuția pe grupe de vârstă și repartiția pe sexe fiind relative omogene.
2. Prezența comorbidităților a reprezentat un element important asociat cu apariția sepsisului, aproape 90% dintre pacienți fiind cunoscuți cu patologii cronice preexistente.
3. În majoritatea cazurilor, poarta de intrare a agentului infecțios a fost identificată, aceasta fiind în ordinea frecvenței respiratorie, urinară, digestivă și cutanată. Identificarea agentului etiologic a fost posibilă în mai puțin de jumătate din cazuri, cel mai frecvent izolați fiind bacilii Gram-negativi, urmați de cocii Gram-pozitivi.
4. Determinări septice la distanță de focarul septic primar au fost obiectivate în mai puțin de 10% din cazuri, localizarea acestora fiind în ordinea frecvenței: cerebrală, pulmonară, osteoarticulară, cutanată și hepatică.
5. Toți pacienții incluși în studiu au întrunit mai mult de două criterii de SIRS, condiție obligatorie a definiției sepsis-2. Aproape jumătate dintre pacienții diagnosticați cu sepsis pe baza definiției sepsis-2 s-au încadrat în criteriile definiției sepsis-3, reunind peste 2 puncte în cadrul scorului SOFA. Referitor la insuficiențele organice obiectivate la internare, cei mai mulți pacienți au prezentat disfuncție renală, urmată de insuficiență hepatică, hematologică, cardiovasculară, respiratorie și neurologică.
6. Toți pacienții au primit tratament antibiotic în funcție de localizarea focarului primar și de suspiciunea etiologică, cele mai utilizate clase fiind: cefalosporinele, ciclilinele, carbapenemele, glicopeptidele, penicilinele și oxazolidinonele.
7. Scorurile SOFA, APS și durata estimată de spitalizare în Terapie Intensivă au fost elementele de severitate ale căror valori la internare au fost semnificativ statistic mai mari în lotul pacienților cu sepsis comparativ cu lotul martor.
8. Valorile NLCR, CRP și PCT la internare au fost semnificativ mai mari în lotul pacienților cu sepsis, ajutând astfel la stabilirea diagnosticului diferențial între sepsis și SIRS non-infecțios.
9. Valorile inițiale ale HPX au fost similare în cele două loturi evaluate, acest biomarker nedovedindu-și utilitatea în diferențierea pacienților cu sepsis de cei cu SIRS de alte cauze.

10. PCT este biomarkerul inflamator cu cea mai bună acuratețe pentru diagnosticul pacienților cu sepsis, un nivel inițial al PCT peste 10ng/ml asociindu-se cu diagnosticul de sepsis în 97% din cazuri.
11. PCT este urmată de NLCR, caracterizat printr-o acuratețe medie pentru acest diagnostic. O valoare a NLCR peste 10 s-a corelat cu diagnosticul de sepsis în 80% din cazuri. CRP și FIB s-au asociat cu o acuratețe slabă spre mediocră pentru diagnosticul de sepsis.
12. Creșterea valorilor-prag ale HPX la internare a dus la creșterea specificității pentru diagnosticul de sepsis, o valoare de peste 1,45 g/l fiind asociată cu o specificitate de peste 85%.
13. MPV și RDW s-au corelat semnificativ statistic cu unele scoruri de severitate, dovedindu-și valoarea prognostică în sepsis, în timp ce rolul prognostic al NLCR, FIB și CRP este limitat la pacienții cu sepsis.
14. Valorile crescute ale PCT la momentul internării s-au corelat cu majoritatea scorurilor de severitate, fiind un indicator important al riscului de evoluție nefavorabilă.
15. Valoarea inițială a HPX s-a corelat cu gradul de extensie al infecției și cu durata estimată de spitalizare în secția de Terapie Intensivă. Un nivel crescut al HPX la internare impune inventarierea posibilelor focare septice la distanță de poarta de intrare.
16. Corelațiile HPX cu biomarkerii de inflamație nespecifică plasează acest parametru în rândul reactanților de fază acută, fără specificitate pentru sepsisul de etiologie bacteriană.
17. NLCR, FIB și PCT au înregistrat o dinamică descrescătoare în primele 72 de ore, cu diferențe semnificative între determinări. În cazul NLCR, peste 60% dintre pacienți au prezentat scăderi substanțiale în primele 24 de ore și peste 80% în primele 72 de ore. În ciuda tendinței descrescătoare a FIB între cele trei determinări, scăderi importante ale acestui biomarker au fost înregistrate la un procent mic de pacienți. În cazul PCT, scăderi de peste 30% din valoarea de la internare au fost observate în aproximativ 50% din cazuri în primele 24 de ore și în aproximativ 75% din cazuri în primele 72 de ore.

Elaborarea unui algoritm de monitorizare a pacienților cu sepsis

Pornind de la rezultatele obținute în cadrul studiului și coroborând datele noastre cu cele deja publicate în literatură pe această temă, propun un algoritm de diagnostic și de evaluare a prognosticului în sepsis, independent de definiția sa oficială (Figura 8.)

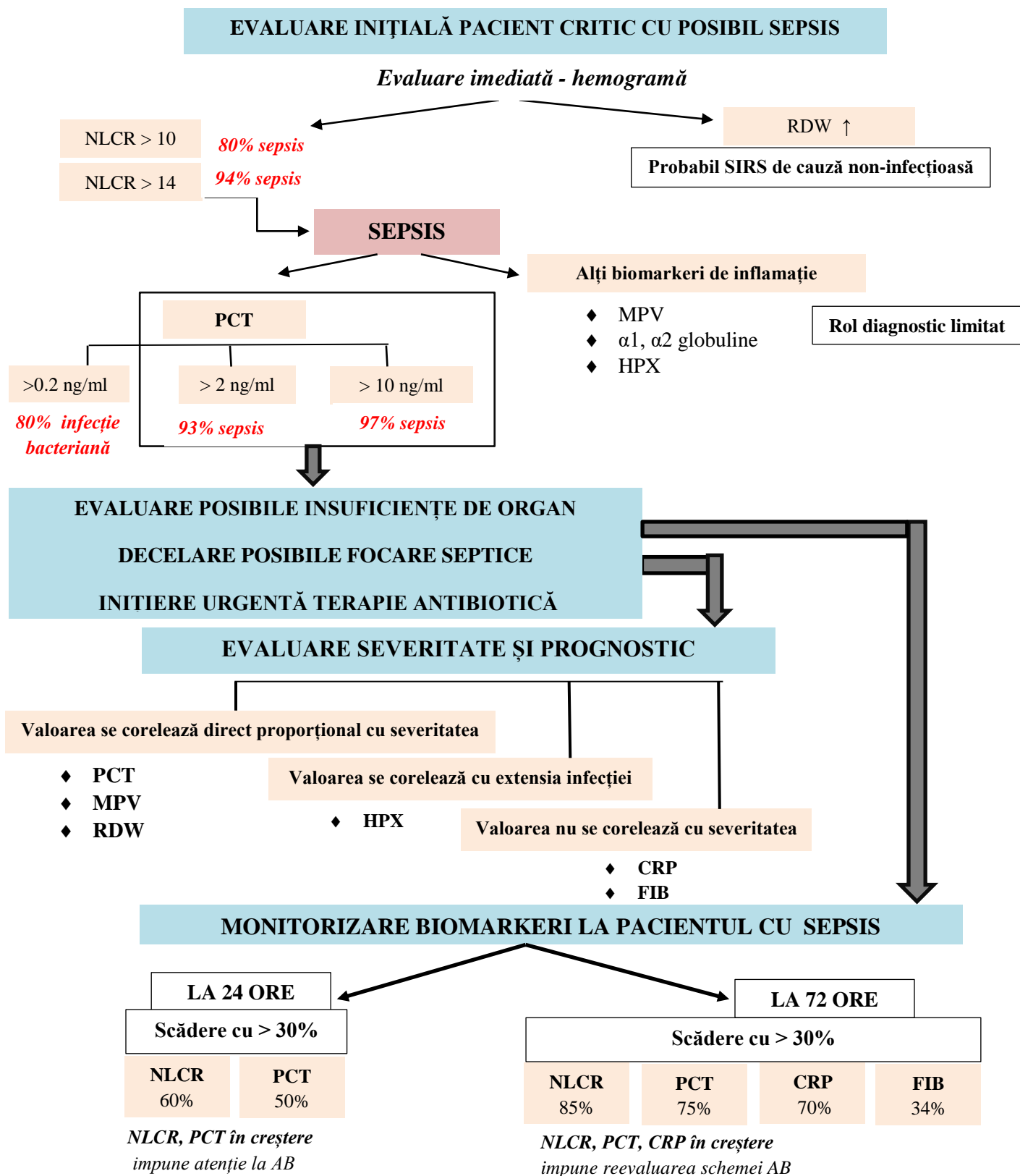


Figura 8. Propunere de algoritm de monitorizare a pacienților cu sepsis

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole in extenso publicate în reviste de specialitate (3)

1. **Orfanu AE, Popescu C, Leuștean A, Negru AR, Tilișcan C, Aramă V, Aramă ȘS. The Importance of Haemogram Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Septic Patients.** J Crit Care Med (Targu Mures). 2017;3(3):105-110. Revistă indexată ISI Clarivate Analytics (formerly Thomson Reuters) – Emerging Sources Citation Index. Număr citări: 20.
<http://jccm.ro/wp-content/uploads/2017/07/jccm-2017-0019.pdf>
2. **Orfanu A, Popescu C, Tilișcan C, Streinu-Cercel A, Aramă V, Aramă ȘS. The usefulness of neutrophil/lymphocyte count ratio in the diagnosis and prognosis of bacterial sepsis – An old parameter with new implications.** Rev Romana Med Lab 2020;28(1):1-10. Revistă indexată ISI, IF (Thomson Reuters, 2019): 0.800.
<http://www.rml.ro/articole/articol.php?year=aop&vol=aop&poz=1>
3. **Orfanu A, Aramă V, Popescu C, Tilișcan C, Streinu-Cercel A, Aramă ȘS. The dynamical assessment of inflammatory biomarkers in predicting the outcome of septic patients and the response to antimicrobial therapy.** J Crit Care Med (Targu Mures). 2020;6(1):25-31. Revistă indexată ISI Clarivate Analytics (formerly Thomson Reuters) – Emerging Sources Citation Index.
<http://jccm.ro/wp-content/uploads/2020/01/jccm-2020-0004.pdf>

Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale sau internaționale cu rezumate publicate în reviste indexate ISI / BDI sau în volume de rezumate (9)

1. **Lobodan A, Leuștean A, Tilișcan C, Aramă V, Aramă ȘS. The prognostic role of several inflammatory biomarkers in sepsis.** Prezentare poster la Congresul Național al Societății Române de Fiziopatologie, Iași, mai 2015. Abstract publicat în volumul de abstracte al congresului, ed. Gr. T. Popa, ISBN 978-606-544-311-2.

2. **Orfanu A**, Popescu C, Leuştean A, Tilişcan C, Rădulescu M, Negru A, Diaconu I, Ionescu L, Vornicu A, Teniţă A, Aramă V, Aramă ŞS. **The evaluation of the prognostic value of procalcitonin, mean platelet volume and neutrophil/lymphocytes ratio in sepsis.** POSDRU 187/1.5/S/155420. Prezentare orală la a 11-a ediție a Zilelor Ştiinţifice ale Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş”, Bucureşti, octombrie 2015. Abstract publicat în volumul de abstracte al congresului „ID in ID or Identity Definition in Infectious Diseases”, ISSN 2457-8525, ISSN-L 2457-8525.
3. Popescu C, **Orfanu A**, Leuştean A, Dulamă R, Negru A, Rădulescu M, Tilişcan C, Molagic V, Duport I, Vornicu A, Covaliov C, Gnaticov R, Diaconu I, Popescu GA, Aramă ŞS, Aramă V. **The diagnostic role of procalcitonin in acute Q fever.** Prezentare orală la a 11-a ediție a Zilelor Ştiinţifice ale Institutului Naţional de Boli Infecţioase “Prof. Dr. Matei Balş”, Bucureşti, octombrie 2015. Abstract publicat în volumul de abstracte al congresului “ID in ID or Identity Definition in Infectious Diseases”, ISSN 2457-8525, ISSN-L 2457-8525.
4. **Orfanu A**, Popescu C, Leuştean A, Negru A, Tilişcan C, Aramă V, Aramă ŞS. **The diagnostic value of several biomarkers of inflammation in the severe cases of acute Q fever.** POSDRU 187/1.5/S/155420. Prezentare poster la a 35-a ediție a Reuniunii Interdisciplinare de Chimioterapie Antiinfecţioasă (RICAI), Paris, decembrie 2015. Abstract publicat pe site-ul congresului www.ricai.org.
5. **Orfanu A**, Popescu C, Leuştean A, Catană R, Negru R, Badea A, Orfanu R, Tilişcan C, Aramă V, Aramă ŞS. **The utility of inflammatory biomarkers in the prognostic evaluation of septic patients – past, present and future.** Prezentare orală la a 12-a ediție a Zilelor Ştiinţifice ale Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş”, Bucureşti, noiembrie 2016. Abstract publicat în BMC Infectious Diseases. 2016;16(4):A3. IF-2.62.
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1877-4>
6. **Orfanu A**, Aramă V, Aramă ŞS, Leuştean A, Catană R, Negru A, Popescu GA, Popescu C. **The diagnostic and prognostic role of neutrophil to lymphocyte count ratio in sepsis.** Premiul I pentru prezentare orală la a 12-a ediție a Zilelor Ştiinţifice ale Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş”, Bucureşti, noiembrie

2016. Abstract publicat în BMC Infectious Diseases. 2016;16(4):A5. IF-2.62.
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1877-4>
7. **Orfanu A**, Popescu C, Leuştean A, Catană R, Negru A, Badea A, Diaconu I, Orfanu R, Tilişcan C, Aramă V, Aramă ŞS. **Is SOFA score a good instrument for the diagnosis and prognosis of community-acquired sepsis?** Prezentare poster la a 27-a ediție a Congresului European de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ECCMID), Viena, aprilie 2017. Abstract publicat în volumul de rezumate al congresului.
 8. **Orfanu A**, Popescu C, Leuştean A, Carp C, Badea A, Catană R, Negru A, Diaconu I, Crăciun E, Rădulescu M, Bodoşcă I, Tilişcan C, Aramă V, Aramă ŞS. **The assessment of sepsis prognosis using SOFA score – can we rely on it?** Prezentare orală la a 13-a ediție a Zilelor Ştiinţifice ale Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş”, Bucureşti, noiembrie 2017. Abstract publicat în volumul de abstracte al congresului, ISSN 2457-8525, ISSN-L 2457-8525.
 9. **Orfanu A**, Popescu C, Leuştean A, Carp C, Badea A, Catană R, Negru A, Stratan L, Murariu C, Crăciun E, Rădulescu M, Bodoşcă I, Tilişcan C, Aramă V, Aramă ŞS. **SOFA score utility in the prognostic evaluation of a patient with urinary sepsis – case presentation.** Prezentare poster la a 13-a ediție a Zilelor Ştiinţifice ale Institutului Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş”, Bucureşti, noiembrie 2017. Abstract publicat în volumul de abstracte al congresului, ISSN 2457-8525, ISSN-L 2457-8525.
 10. **Orfanu A**, Aramă V, Tilişcan C, Croitoru A, Popescu C, Leuştean A, Carp C, Negru A, Aramă ŞS. **Variations of inflammatory biomarkers according to the primary site of infection in sepsis.** Prezentare e-poster la a 11-a ediție a Conferinței Naționale cu participare internațională a Societății Române de Fiziopatologie, Târgu Mureş, septembrie 2019. Abstract publicat în revista Acta Medica Marisiensis. 2019;65(7):20.

Proiecte de cercetare (2)

1. Contract de cercetare doctorală desfășurat în cadrul proiectului „Promovarea științei și calității în cercetare prin burse doctorale (PROSCIENCE)”, cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013 - POSDRU/187/1.5/S/155420. Responsabil nucleu de cercetare: Prof. Univ.

Dr. Sabina Zurac. Titlul lucrării din programul de cercetare/pregătire a tezei: **Evaluarea rolului diagnostic și prognostic al procalcitoninei, volumului plachetar mediu și raportului neutrofile / limfocite la pacientul cu sepsis.**

2. Proiect co-finanțat prin Programul Operațional Capital Uman (POCU) 2014-2020 – „Competență și calitate în serviciile medicale prioritare prin formarea specifică a personalului medical în domeniul bolilor infecțioase”, cod SMIS 108129, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”. Manager proiect: Conf. Univ. Dr. Anca Streinu-Cercel. Post de Lector conferințe ocupat prin concurs, desfășurat în perioada 04.11 – 14.11.2019. Lucrări susținute în cadrul Cursului 5: Diagnosticul rapid molecular al infecțiilor transmisibile. Temele abordate: **Infecții sistemice. Alte Infecții**, în cadrul sesiunii „Tipuri de sindroame clinice” și **Sepsisul – noua definiție** în cadrul sesiunii „Diagnosticul microbiologic și molecular în sepsis”.

Bibliografie selectivă

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-538.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
3. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but with Much Still to Be Done. *JAMA.* 2016;315(8):757–759.
4. Kleinpell RM, Schorr CA, Balk RA. The New Sepsis Definitions: Implications for Critical Care Practitioners. *Am J Crit Care.* 2016;25(5):457-464.
5. Cho WH. Update of Sepsis: Recent Evidences about Early Goal Directed Therapy. *Tuberc Respir Dis.* 2015;78:156-160.
6. Rhee C, Klompas M. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? *J Thorac Dis.* 2020;12(1):89-100.
7. Kasper DL, Fauzi AS. *Harrison's Infectious Diseases.* Ediția a 2-a. 2013;179-190.
8. Husebye A, Baxter C, Wesenberg E, Hansen G. 1007. Etiology of Sepsis; A Systematic Review of Emergency Department Sepsis. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(1).
9. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights.* 2019;12:1178636118825081.
10. Neviere R. Pathophysiology of sepsis. *UpToDate,* 2015:1-17.
11. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-16.
12. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update, *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000.
13. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2215–2219.

-
14. Gucyetmez B, Atalan HK. C-Reactive Protein and Hemogram Parameters for the Non-Sepsis Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis: What Do They Mean? PLoS ONE. 2016;11(2):e0148699.
 15. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. BioMed Research International. 2014;2014:547818.
 16. Launes C, Esteban E, Balaguer M, Alsina M, Cambra FJ, Jordan I. Procalcitonin-guidance reduces antibiotic exposure in children with nosocomial infection (PRORANI). J Infect. 2016;72:250-253.
 17. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to Guide Duration of Antimicrobial Therapy in Intensive Care Units: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases. 2011;53(4):379–387.
 18. Jereb M, Mavric M, Skvarc M, Drobnic A, Dolenc A, Strunjas NP, et al. Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. J Infect Dev Ctries. 2019;13(11):1038-1044.
 19. Chang W, Peng F, Meng SS, Xu JY, Yang Y. Diagnostic value of serum soluble triggering expressed receptor on myeloid cells 1 (sTREM-1) in suspected sepsis: a meta-analysis. BMC Immunol. 2020;21(1):2.
 20. Chen D, Wu X, Yang J, Yu L. Serum plasminogen activator urokinase receptor predicts elevated risk of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis and is positively associated with disease severity, inflammation and mortality. Exp Ther Med. 2019;18(4):2984-2992.
 21. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases, 2012;12:157.
 22. Reichsoellner M, Raggam RB, Wagner J, Krause R, Hoenigl M. Clinical Evaluation of Multiple Inflammation Biomarkers for Diagnosis and Prognosis for Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. Journal of Clinical Microbiology. 2014;11:4063–4066.
 23. Philip AG. Haptoglobin in diagnosis of sepsis. J Perinatal. 2012;32:312.
 24. Janz DR, Bastarache JA, Sills G, Wickersham N, May AK, Bernard GR, et al. Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. Crit Care. 2013;17:1-8.

-
25. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200-211.
 26. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CPC. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212861.
 27. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):316.
 28. Gurol G, Cifti IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Koroglu M. Are there standardized cutoff values of neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(4):521-525.
 29. Lee JH, Park M, Han SW, Hwang JJ, Park SH, Park SY. An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0208715.
 30. Uffen JW, Oomen P, de Regt M, Oosterheert JJ, Kaasjager K. The prognostic value of red blood cell distribution width in patients with suspected infection in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2019;19(1):76.
 31. Wang S, Chen D. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015;27(2):97-101.
 32. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0206527.