

## CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI FACTORI DE RISC ÎN DEZVOLTAREA DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN SEPSIS-UL CHIRURGICAL SEVER

V. Hotineanu, V. Cojocaru, A. Iliadi, M. Borș  
Clinica Chirurgie Nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

**THE CRITERIA FOR DIAGNOSIS AND RISK FACTORS IN TRIGGERING MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION WITH SEVERE SURGICAL SEPSIS (ABSTRACT):** Study is based on analysis of the dysfunction of visceral and systemic structure in relation to the location of the outbreak in 1552 triggered septic surgical patients with sepsis, complicated by multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and septic shock (SS). The results revealed the development of 100% respiratory dysfunction cases, 100% cardiovascular dysfunction, 83.3 to 94.9% neurological dysfunction, 50 to 93.2% hepatorenal dysfunction, 57.8 to 100% intestinal dysfunction, 67.8 to 100% coagulopathy. The highest degree of severity score was observed in sepsis MODS pancreatic site, followed by sepsis of the lungs, abdomen, nephro-urological, obstetrical, gynecological and skin one.

KEY WORDS: SEVERE SURGICAL SEPSIS, MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION, SIRS, RISK FACTORS

Correspondență: Prof. dr. V. Hotineanu, Clinica Chirurgie Nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, e-mail: ahotineanu@hotmail.com\*

### INTRODUCERE

Mortalitatea în sepsisul chirurgical sever (disfuncția de organe indusă de infecție sau hipoperfuzie tisulară) și în șocul septic (hipotensiunea arterială refractară resuscitării cu lichide și asociată cu disfuncție de organe sau hipoperfuzie tisulară) rămâne inacceptabil de înaltă în majoritatea centrelor de tratament a sepsisului.

Rezultatele tratamentului în sepsisul chirurgical sever, la fel ca și în infarctul miocardic acut sau atacul vascular cerebral, sunt influențate de terapia intensivă specifică, administrată în primele ore de debut ale sindromului caracteristic SIRS/ MODS.

Este știut că la leziunile tisulare produse de agenții mecanici, chimici sau bacterieni organismul răspunde inițial printr-un mecanism nespecific de apărare, inflamația. Mesagerii fiziologici ai răspunsului inflamator sunt citokinele, în principal TNF-alfa, interleukinele (IL-1 și IL-6), interferonul și CSF. Efectorii celulari ai răspunsului inflamator sunt: polimorfonuclearele, monocitele, macrofagele și celulele endoteliale. Aceste celule activate duc la sinteza și secreția de noi citokine și de mediatori inflamatori secundari (prostaglandine, leucotriene, tromboxani, factorul activator al trombocitelor, radicalii liberi de oxigen, oxid nitric, proteaze). Această activare a celulelor endoteliale și prezenta citokinelor duce la activarea cascadei coagulării care tinde să izoleze aria inflamatorie [1].

---

\* received date: 29.09.2010

accepted date: 15.10.2010

Pierderea controlului local sau exagerarea reacției inflamatorii se identifică clinic cu Sindromul de Răspuns Inflamator Sistemic (Sistemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS).

Scopul studiului este de a estima factorii de risc în dezvoltarea sindromului disfuncției multiple de organe la bolnavii cu sepsis chirurgical și a particularităților clinice evolutive în funcție de localizarea focarului septic declanșator.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au fost incluși 1552 bolnavi cu sepsis chirurgical internați în Secția De Reanimare și Terapie Intensivă Septică a Spitalului Clinic Republican, care au beneficiat de tratament intensiv în perioada 2004-2009. Au fost 963 (62,1%) bărbați și 589 (37,9%) de femei. Vârsta medie a pacienților a fost de  $53,5 \pm 1,5$  ani cu extreme între 19 și 88 ani.

Utilizându-se criteriile Conferinței Internaționale de Consens din 2001, diagnosticul de sepsis a fost stabilit în prezența focarului purulent și a sindromului de răspuns inflamator sistemic, manifestat prin:

1. temperatura corpului peste  $38^{\circ}\text{C}$  sau sub  $36^{\circ}\text{C}$ ;
2. FCC peste 90/min;
3. tahipnee, cu FR peste 20/min. sau hiperventilație cu  $\text{PaCO}_2$  sub 32 torr (4,3 kPa);
4. leucocitoză peste  $12000/\text{mm}^3$ , leucopenie sub  $4000/\text{mm}^3$  sau prezența neutrofilelor imature peste 10%.

Scorul SIRS a fost apreciat prin atribuirea a 1 punct pentru fiecare parametru SIRS. Dintre criteriile de diagnostic pentru infecția generalizată, au fost utilizați următorii parametri:

- *parametri generali*: febra peste  $38,3^{\circ}\text{C}$ ; hipotermia sub  $36^{\circ}\text{C}$ ; FCC peste 90/min; tahipnee peste 30/min; alterarea statusului mintal; edeme semnificative sau bilanț lichidian pozitiv (20 ml/kg timp de 24 ore); hiperglicemie peste 7,7 mmoli/l) în lipsa diabetului;
- *parametri inflamatori*: leucocitoza peste 12000, sau leucopenia sub 4000; valori ale leucocitelor în limitele normale cu peste 10% forme nemature; valori ale PCR ( Proteina C Reactivă) crescută cu peste 2 deviații standard de la valoarea normală;
- *parametri hemodinamici*: hipotensiune arterială- TA sistolică sub 90 mm Hg, TA medie sub 70 sau scăderea celei sistolice cu peste 40 mm Hg la adulți sau cu 2 deviații standard sub normalul de vârstă; saturația în oxigen a sângelui venos mixt peste 70 %; Index cardiac peste  $3,5 \text{ l/min/m}^2$  sau sub  $2,5 \text{ l/min/m}^2$ .

Dintre criteriile de diagnostic pentru disfuncția de organe sau utilizat următorii parametri: hipoxemie arterială ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  sub 300); oligurie acută (debit urinar sub 0,5 ml/kg/oră sau 45 mM/L pentru cel puțin 2 ore); creșterea creatininei cu 0,5 mg/dl; dereglarea coagulării (INR peste 1,5 sau APTT peste 60 sec.); ileus intestinal; trombocitopenie sub  $100000/\text{mm}^3$ ; hiperbilirubinemie (totală peste 4 mg/dl sau 70 mmoli/l).

Aprecierea severității pacientului septic a fost efectuată după scorurile gradării SIRS, APACHE II și SAPS II, disfuncția de organe a fost atestată conform scorului MODS. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu utilizarea unor programe computerizate cu aplicarea pachetului SAS – PC USA (procedurile MEANS, CORR, SORT).

## REZULTATE

În prima etapă de studiu a fost determinată structura pacienților cu sepsis chirurgical în dependență de focarul declanșator al sepsisului.

Rezultatele obținute au depistat o predominanță a sepsisului abdominal (41%), urmată de sepsisul pancreatic (22%), sepsisul tegumentar (18%), sepsisul pulmonar (12%), sepsisul urologic (5%) și sepsisul obstetrico-ginecologic (2%).

Analizând gradul de severitate a procesului septic am constatat, că din eșantionul total de 1552 pacienți studiați, 327 (21,1%) pacienți au prezentat tabloul sepsisului necomplicat, la 693 (44,6%) pacienți s-a depistat sepsis sever/grav și 532 (34,3%) pacienți au evoluat cu sepsis complicat.

Dintre cei 532 pacienți cu sepsis chirurgical complicat, 423 (79,6%) pacienți au dezvoltat sindrom MODS, iar 109 pacienți (20,4%) au evoluat cu șoc septic.

Un accent deosebit a fost axat asupra lotului de pacienți cu sepsis complicat care au dezvoltat disfuncție multiplă de organe (MODS).

După cum am remarcat anterior din toți pacienții cu sepsis complicat 79,6% au prezentat diferite grade de disfuncție a 2 sau mai multe sisteme și organe vitale.

Analiza conform structurii disfuncțiilor viscerale și sistemice în raport cu localizarea focarului septic declanșator la pacienții cu sepsis chirurgical, care au evoluat clinic cu sindrom MODS a demonstrat dezvoltarea disfuncției respiratorii în 100% cazuri, disfuncției cardiovasculare în 100% cazuri, disfuncției neurologice în 83,3-94,9% cazuri, disfuncției hepato-renale în 50-93,2% cazuri, disfuncției intestinale în 57,8 - 100% cazuri și coagulopatiei în 67,8-100% cazuri.

Gradul cel mai înalt de severitate a scorului MODS a fost observat în cazul sepsisului pancreatic, urmat de sepsisul pulmonar, sepsisul abdominal, sepsisul nefro-urologic, obstetrico-ginecologic și cel tegumentar.

## DISCUȚII

SIRS poate fi inițiat atât de cauze neinfecțioase (traumatisme, intoxicații, reacții autoimune), cât și de infecții (virusuri, bacterii, protozoare, ciuperci etc.).

Conform ultimelor conferințe internaționale de consens în domeniu, sepsisul este definit ca SIRS, în cazul în care infecția este dovedită. Sechelele SIRS/sepsis sunt reprezentate de sindromul de disfuncție organică multiplă (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS) care poate fi definit ca incapacitatea menținerii homeostaziei fără intervenție terapeutică [2].

SIRS este forma de debut a sepsisului care evoluează către șocul septic și disfuncție organică multiplă.

Sindromul de disfuncție multiplă de organe MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) în cadrul pacientului cu sepsis chirurgical este o stare patologică foarte gravă, care poate apărea în stadiul avansat de evoluție al bolii și care este caracterizată prin insuficiență gravă a mai multor organe vitale [3]. MODS apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu sepsis.

### Criterii și stadii în evoluția SIRS / MODS

Actualmente în dezvoltarea SIRS-ului sunt cunoscute trei stadii:

- *stadiul I* – ca urmare a agresiunii, citokinele produse local ca răspuns inflamator mobilizează celulele sistemului reticulo-endotelial pentru vindecarea leziunii.
- *stadiul II* – se eliberează în circulație mici cantități de citokine cu intensificarea răspunsului local. Se inițiază răspunsul de fază acută, controlat de scăderea mediatorilor proinflamatori și eliberarea antagoniștilor endogeni, proces ce

continuă până la vindecarea leziunii, eradicarea infecției și restabilirea homeostaziei.

- *stadiul III* – homeostazia nu poate fi restabilită și apare SIRS. Începe o reacție agresivă sistemică în care citokinele, eliberate în fluxul sangvin, devin distructive, mediatorii inflamației declanșează numeroase cascade umorale ce duc la o activare intensă a sistemului reticuloendotelial cu scăderea integrității microcirculației și cu repercusiuni asupra organelor situate la distanță de focarul inițial [4].

Modificările SIRS-ului (creșterea vasodilatației periferice, coagularea intravasculară, activarea leucocitelor și a celulelor endoteliale) sunt considerate factori majori în dezvoltarea șocului septic, a coagulării diseminate intravasculare, a sindromului de detresă respiratorie a adultului (ARDS) și a altor disfuncții organice ce duc la MODS [3].

La acestea se adaugă efectele unui mediu bogat în citokine care au ca efecte: febra, hipercatabolismul, anoxia, catabolismul proteic, cașexia, alterarea metabolismului lipidic, glucidic și mineral. Aceste procese sunt accelerate dacă se adaugă o nouă agresiune: șoc, infecție, ischemie. SIRS este un proces dinamic, dezvoltându-se progresiv alterarea funcțională a organelor și sistemelor, potențial reversibilă, MODS.

SIRS și MODS sunt procese similare dar nu identice: SIRS descrie procesul pe când MODS descrie consecințele acestui proces; SIRS reprezintă răspunsul homeostaziei sistemice la provocările ce amenință viața, iar disfuncția organelor reflectă consecințele adaptării ineficiente la acest răspuns [4].

Date recente din literatură au arătat că răspunsul proinflamator poate să fie compensat de un răspuns intermediar (Mixed Antagonist Response Syndrome - MARS) fie de răspunsul antiinflamator compensator (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome - CARS).

Consecințele acestui răspuns pot fi multiple: șocul cardiovascular, alterarea homeostaziei, apoptoza, disfuncția organelor și insuficiența sistemului imun, fiind numit CHAOS (cardiovascular shock, homeostasis, apoptosis, organ disfunction, imune supression).

Multitudinea surselor din literatură afirmă că în sepsisul sever insuficiența a două viscere se asociază cu mortalitate de 30 - 40% din cazuri și că riscul decesului crește cu un procent de 15-20% dacă se adaugă insuficiența funcțională a unui alt viscer [1,5].

Datele publicate referitor la sepsisul sever cu evoluție în MODS, apariția și durata insuficiențelor viscerale sunt diverse și variate în funcție de tipul procesului septic, organul/sistemul primar interesat, spectrul florei microbiene, statusul constituțional-somatic și statusul imuno-nutritiv al pacientului [6,7].

## CONCLUZII

În pofida progreselor medicale în eradicarea proceselor infecțioase și septice, sepsisul continuă să fie o problemă majoră a medicinei prin incidența înaltă a disfuncțiilor multiorganice și multisistemice cu rezultate dramatice.

Raportul complicațiilor severe ale sepsisului, șoc septic/MODS este de 1 la 3 în favoarea MODS, ceea ce obligă la o monitorizare minuțioasă și aplicarea unui tratament multimodal de substituție a multor funcții vitale și de corecție a disfuncțiilor multiple.

Sindromul disfuncției multiple de organe este un sindrom bine conturat în interdependență cu focarul primar al sepsisului.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 207-214.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009; 136(5 Suppl): e28
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.
4. Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 337-352.
5. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-873.