

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

Mihail Borș, Victor Cojocaru

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie N2 USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Summary

##### *The criteria for diagnosis and risk factors in triggering multiple organ dysfunction with severe surgical sepsis*

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 dysfunction 100% respiratory cases, 100% - cardiovascular, neurological - 83.3 to 94.9%, hepatorenal - 50 to 93.2%, intestinal 57.8 to 100%, hemostasis - 67.8 to 100%. The highest degree of severity score was observed in sepsis MODS pancreatogen site, followed by sepsis of the lungs, abdomen, nephro-urological, obstetrical, gynecological and skin one.

#### Rezumat

Studiu este bazat pe analiza structurii disfuncțiilor viscerale și sistemice în raport cu localizarea focarului septic declanșator la 1552 bolnavi cu sepsis chirurgical, complicat cu sindrom de disfuncție multiplă de organ (MODS) și șoc septic (ȘS). Rezultatele au scos în evidență dezvoltarea disfuncției respiratorii în 100% cazuri, cardiovasculară 100%, neurologică – 83,3-94,9%, hepatorenală – 50-93,2%, intestinală – 57,8 - 100% , hemostazică – 67,8-100%. Gradul cel mai înalt de severitate a scorului MODS se observă în sepsis-ul pancreatogen, urmat de sepsis-ul pulmonar, abdominal, nefro-urologic, obstetrical-ginecologic și cel tegumentar.

#### Actualitatea problemei

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 al sepsisului.

Rezultatele tratamentului în sepsisul chirurgical sever, la fel ca și în infarctul miocardic acut sau atacul cerebral acut, sânt influențate de oportunitatea și adecvanța terapiei intensive complexe și specifice, administrate în primele ore de apariție a sindromului caracteristic SIRS/MODS sau MOSF.

Este știut că la leziunile tisulare produse de agenții mecanici, chimici sau bacterieni organismul răspunde inițial printr-un mecanism nespecific de apărare, care este 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 medii inflamatori secundari (prostaglandine, leucotriene, tromboxani, factorul activator al trombocitelor, radicalii liberi de oxigen, oxid nitric, proteaze). Această activare a celulelor endoteliale și prezenta cito-kinelor duce la activarea cascadei coagulării care tinde să izoleze aria inflamatorie. (5)

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

### **Definirea unor termeni și sindroame**

SIRS poate fi inițiat atât de cauza neinfecțioasă (traumatisme, intoxicații, reacții autoimune), cât și de infecții (virusi, bacterii, protozoare, ciuperci și al.).

Conform ultimilor întruniri internaționale de consens în domeniu Sepsis-ul este definit ca SIRS, în care infecția este dovedită. Sechelele SIRS/sepsis sunt reprezentate de sindramul de disfuncție organică multiplă (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS) care poate fi definit ca insuficiența menținerii homeostaziei fără intervenție terapeutică.(1)

MODS apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu sepsis.

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

Sindromul de disfuncție/insuficiență multiplă de organe MODS/MOFS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome/Multiple Organ Failure 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 insuficiența gravă a mai multor organe vitale. (2)

### **Criterii și stadii în evoluția SIRS / MODS / MOFS**

Pentru operarea mai eficientă cu acești termeni am considerat necesară reamintirea unor noțiuni. Actualmente în dezvoltarea SIRS-ului sunt cunoscute trei stadii.

*In stadiul I*, ca urmare a agresiunii, citokinele produse local ca răspuns inflamator mobilizează celulele sistemului reticulo-endotelial pentru vindecarea leziunii.

*In stadiul II* se eliberează în circulație mici cantități de citokine cu intensificarea răspunsului local. Se inițiază răspunsul de fază acută, controlat de scăderea mediatorilor proinflamatorii și eliberarea antagonistilor endogeni, proces ce continuă până la vindecarea leziunii, eradicarea infecției și resilierea homeostaziei.

*In stadiul III* homeostazia nu poate fi resilită 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.(5)

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 intravasculară, a sindromului de detresă respiratorie a adultului (ARDS) și a altor disfuncții organice ce duc la MODS. (2)

La acestea se adaugă efectele unui mediu bogat în citokine care au ca efecte: febra, hipercatabolism, anoxie, catabolism proteic, casexie, alterarea metabolismului lipidic, glucidic și mineral. Aceste procese sunt accelerate dacă se adaugă o nouă agresiune: șoc, infecție, ischemie. SIRS este un proces dinamic, care este de fapt un proces de adaptare al gazdei pentru a supraviețui. Bolnavul grav se adaptează dificil și în consecință se dezvoltă progresiv o funcționare deficitară a organelor, 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 adaptativ homeostaziei sistemice la provocările ce amenință viața, iar *disfuncția organelor* - reflectă consecințele adaptării ineficiente la acest, răspuns.(5)

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 dysfunction, immune suppression).

Multitudinea surselor literare 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.(3)

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, statutul constituțional-somatic, statutul imuno-nutritiv și al.(6,7)

Reieșind din incidența crescută a sepsis-ului chirurgical grav la noi în țară și datele insuficient relatate în sursele naționale vis-a-vis de sindromul disfuncției multiple de organe la această categorie gravă de bolnavi ne-am creat scopul și obiectivele acestui studiu.

### **Scopul studiului**

Estimarea factorilor de risc în dezvoltarea sindromului disfuncției multiple de organe la bolnavii cu sepsis chirurgical și a particularităților clinice evolutive în dependență de localizarea focarului septic declanșator.

### **Material și metodă**

În studiu au fost incluși 1552 bolnavi cu sepsis chirurgical plasați în secția de reanimare și terapie intensivă septică a Spitalului Clinic Republican, care au beneficiat de tratament intensiv în perioada 2004-2009. Dintre ei bărbați au fost 963 (62,1%), femeii – 589 (37,9%). Vârsta pacienților a variat între 19 și 88 ani, vârsta medie a constituit  $53,5 \pm 1,5$  ani.

Pentru diagnostic s-a utilizat criteriile Conferinței Internaționale de Consens din 2001, diagnosticul de sepsis fiind 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.

Ca criterii 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 standart 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 al sângelui venos mixt peste 70 %; Indice cardiac peste  $3,5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$  sau mai mic ca  $2,5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ .

Ca criterii 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 cu lipsa zgomotelor intestinale; 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/MOFS. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu utilizarea unor programe computerizate cu aplicarea pachetului SAS – PC USA (procedurile MEANS, CORR, SORT).

### **Rezultate și discuții**

La prima etapă de studiu a fost determinată structura pacienților cu sepsis chirurgical în dependență de focarul declanșator al sepsisului (Tabelul nr.1).

**Caracteristica pacienților conform focarului septic declanșator****Tabelul 1**

Nr.	Forma și localizarea procesului septic	Cifre absolute (n)	Procente (%)
1	Sepsis tegumentar	280	18
2	Sepsis pulmonar	186	12
3	Sepsis abdominal	636	41
4	Sepsis nefrogen-urolologic	78	5
5	Sepsis obstetrical-ginecologic	31	2
6	Sepsis pancreatogen	341	22
	<b>Total</b>	<b>1552</b>	<b>100</b>

Rezultatele obținute au depistat o prevalență a sepsisului abdominal (41%), urmată de sepsisul pancreatogen (22%), sepsisul tegumentar (18%), sepsisul pulmonar (12%), sepsisul nefro-urogen (5%) și sepsisul obstetrical-ginicologic (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.

Caracteristica pacienților conform criteriilor de severitate a procesului septic în dependență de localizarea focarului septic primar este redată în tabelul nr 2.

**Caracteristica conform gradului de severitate a procesului septic.****Tabelul 2**

Nr d/o	Tipul procesului septic după localizarea focarului primar	Necomplicat		Grav /sever		Complicat			
						Șoc septic		MODS	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
1	Sepsis tegumentar	88	31,4	106	37,9	27	9,6	59	21,1
2	Sepsis pulmonar	27	14,5	78	41,9	32	17,2	41	22,1
3	Sepsis abdominal	130	20,5	323	50,1	68	10,7	115	18,1
4	Sepsis nefrogen-urolologic	15	19,2	31	39,7	15	19,2	17	21,8
5	Sepsis obstetrical-ginecologic	8	25,8	12	38,7	5	16,1	6	19,3
6	Sepsis pancreatogen	12	3,52	169	49,6	89	26,1	71	20,1

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

Astfel după cum am remarcat anterior din toți pacienții cu sepsis complicat 79,6% au prezentat diverit grad de disfuncție a 2 și mai multe sisteme și organe vitale.

Caracteristica bolnavilor conform sindromului de disfuncție multiplă de organe în dependență de focarul septic declanșator este redată în tabelul nr.3.

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 100% cazuri, disfuncția neurologică – 83,3-94,9% cazuri, disfuncția hepatorenală – 50-93,2% cazuri, disfuncția intestinală – 57,8 - 100% cazuri, disfuncția hemostazică – 67-8-100% cazuri.

Gradul cel mai înalt de severitate a scorului MODS se observă în cazul sepsisului pancreatogen, urmat de sepsisul pulmonar, sepsisul abdominal, sepsisul nefro-urolologic, obstetrical-ginecologic și cel tegumentar.

**Caracteristica bolnavilor conform structurii MODS****Tabelul 3**

Nr d/o	Structura MODS (n=423)	Sepsis tegumentar		Sepsis pulmonar		Sepsis abdominal		Sepsis nefrogen-urologic		Sepsis obstetrical-ginecologic		Sepsis pancrea-togen	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
1	disfuncția respiratorie	59	100	41	100	115	100	17	100	6	100	71	100
2	disfuncția cardiovasculară	59	100	41	100	115	100	17	100	6	100	71	100
3	disfuncția neurologică	56	94,9	41	100	101	87,8	17	100	5	83,3	71	100
4	disfuncția hepatică	55	93,2	38	92,7	94	81,7	15	88,2	3	50	71	100
5	disfuncția renală	52	88,1	38	92,7	86	74,8	17	100	4	66,7	71	100
6	disfuncția hemostazică	49	83,1	35	85,4	78	67,8	14	100	6	100	71	100
7	disfuncția intestinală	34	57,6	26	63,4	115	100	10	58,8	5	83,3	71	100
8	disfuncția imuno-nutritivă	51	86,5	39	95,1	115	100	11	64,7	5	83,3	71	100

**Concluzii**

În pofida realizărilor medicinei în contracararea proceselor infecțioase și septic, sepsisul continuă să fie o problemă majoră a medicinei prin incidența înaltă a disfuncțiilor poliorganice și polisistemice cu rezultate dramatice.

Coraportul complicațiilor severe ale sepsisului, șoc septic/ MODS este de 1 la 3 în favoarea MODS. Această legitate obligă un monitoring minuțios și aplicarea unui tratament polimodal de substituție a multor funcții vitale și de corecție a disfuncțiilor multiple.

Sindromul disfuncției multiple de organe are un caracter concret bine conturat în dependență de focarul primar al sepsisului.

**Bibliografie**

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824. The American-European consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Chest 1997; 112: 235-243. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process.
4. Wheeler AP, Bernard GR. NEJM 1999; 340: 207-214. Treating Patients with Severe Sepsis.
5. Balk RA. Crit Care Clin 2000; 16: 337-352. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. N Engl J Med 2001; 345: 1368-1377. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Crit Care Med 2004; 32: 858-873. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.