

SEPSISUL CHIRURGICAL – ASPECTE CLINICE CONTEMPORANE

SURGICAL SEPSIS – CONTEMPORARY CLINICAL ASPECTS

Ion BALICA

d.h.m., șef secție chirurgie toracică SCR

Rezumat

Autorul prezintă aspectele contemporane ale etiologiei, patogenezei, diagnosticului, particularităților clinice și managementului sepsisului chirurgical sever. Este remarcată contribuția profesorului V. Hotineanu la studiul problemei diverselor aspecte ale infecției generalizate.

Summary

Various aspects of surgical sepsis etiology, pathogenesis, diagnostics, clinical peculiarities, management are presented. The contribution in this field of professor V. Hotineanu is emphasized.

Introducere

Infecția și variatele manifestări locale și sistemice ale complicațiilor actului operator reprezintă o problemă majoră a chirurgiei. În ultimii 15 ani a crescut frecvența spitalizării pacienților cu sepsis: la moment, pacienții cu infecții generalizate dețin 11% din totalul internărilor în secțiile ATI, folosesc 20% din toate zilele de tratament și constituie peste 20% dintre decesele din aceste secții. Incidența anuală a sepsisului este de 50-95 cazuri la 100000 populație, înregistrând o creștere anuală cu 9%. Sepsisul deține 2% din internările în spital, 9% din pacienții internați dezvoltă sepsis sever, la 3% din cazuri acesta complicându-se cu șoc septic. Peste 80% dintre cauzele sepsisului sever sunt infecțiile pulmonare, abdominale, genitourinare și ale sângelui. Tratamentul pacienților septici este foarte costisitor, cheltuielile pentru un bolnav cu sepsis în SUA ajung la 50000 dolari, anual pentru tratamentul pacienților septici sunt utilizate 17 mld. dolari SUA. La al 15-lea Congres anual al intensivștilor europeni (3 octombrie 2002), prin declarația de la Barcelona, s-au cerut acțiuni comune împotriva sepsisului, fiind declarate următoarele cifre: 1400 pacienți mor în fiecare zi în lume de sepsis, 30% din pacienți decedează timp de o lună după stabilirea diagnosticului de sepsis, numărul morților prin sepsis e mai mare decât cel al decedaților de cancer de sân sau de colon. Mortalitatea spitalicească în ultimele decenii este de 30% în sepsisul necomplicat și peste 60% în cel sever și în șocul septic. Campania de supraviețuire a pacienților cu sepsis a stabilit ca țel micșorarea cu 25% a mortalității cauzate de sepsis, ceea ce va salva în fiecare an 1 100 000 de vieți pe glob.

Prima definiție a sepsisului a fost propusă de Schottmuller în 1914: „Vorbim de sepsis atunci, când în interiorul organismului s-a format un focar, din care, în mod constant sau periodic, ajung în sânge bacterii patogene, care declanșează fenomene subiective și obiective”. Către anii 1940 - 1950 a fost formulată noțiunea de „sepsis chirurgical”, caracteristica principală a acestui tip de sepsis fiind prezența focarului inflamator - purulent (primar sau secundar intervențiilor chirurgicale), asupra căruia se poate interveni operativ. Кузин М. И., Костюченко Б. М. definesc sepsisul ca fiind „Un proces infecțios nespecific, grav, care decurge pe fonul reactivității schimbate a organismului.

Septicemia este bacteriemie persistentă fără metastaze, iar septicopiemia – bacteriemie constantă cu metastaze purulente în țesuturi și organe”. Concepția clasică despre sepsis ca septicemie/septicopiemie nu reflectă completamente evoluția unei infecții generalizate și este doar una dintre variantele clinice ale multitudinii de scenarii posibile în diverse localizări a focarului septic primar. Interpretarea clinică a noii viziuni asupra patogenezei contemporane a sepsisului este reflectată în criteriile de diagnostic și de clasificare, elaborate prin consens internațional la ședința American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM), care a avut loc în SUA, sediul ACCP din Northbrook, IL în august 1991.

Definiția sepsisului

Aprecierea bolnavilor cu sepsis și compararea rezultatelor tratamentului este îngreunată de multitudinea de termeni utilizați: infecție, bacteriemie, sepsis, septicemie, sindrom septic, șoc septic. Conferința recomandă standardizarea terminologiei, necesară pentru eliminarea confuziei de comunicare între clinicienii și cercetătorii implicați în studiul sepsisului. Conferința propune termenul SIRS - **Systemic Inflammatory Response Syndrome**, pentru descrierea procesului inflamator generalizat, independent de cauza infecțioasă sau neinfecțioasă. SIRS apare atât în infecții, cât și în ischemie, pancreatite, traume tisulare, șoc hemoragic, afect tisular imunologic, administrarea exogenă a citochinelor. În cadrul SIRS este frecventă disfuncția de organe (plămâni, rinichi, disfuncție poliorganică). Așadar, diferite entități clinice pot cauza SIRS, prezumtiv prin mecanisme patogenetice și patofiziologice similare. Sindromul este diagnosticat în prezența a 2 sau mai mulți dintre următorii parametri clinici:

- Temperatura corpului peste 38 sau sub 36 grade Celsius;
- FCC peste 90/min;
- Tahipnee, cu FR peste 20/min. sau hiperventilație cu PaCO₂ sub 32 mm Hg (4,3 kPa);
- Leucocitoză peste 12000/mm³, leucopenie sub 4000/mm³ sau prezența neutrofilelor imature peste 10%

Aceste schimbări trebuie să reprezinte o alterare acută, în absența altor cauze (ex. chimioterapie cu leucopenie).

Dacă SIRS-ul este provocat de un proces infecțios confirmat - acesta este denumit sepsis. Așadar, în aceste circumstanțe

clinice, **sepsisul reprezintă răspunsul inflamator sistemic la prezența infecției**. Conform definițiilor conferinței **sepsisul sever este sepsis, asociat cu disfuncție de organe, hipoperfuzie sau hipotensiune, manifestate prin (dar nu limitate la) - acidoză lactică, oligurie, alterarea statutului mintal. Șocul septic este diagnosticat în sepsisul cu hipotensiune arterială, care nu răspunde la resuscitare lichidiană adecvată**. Pacienții, care primesc inotropi sau vasopresori, pot să nu fie hipotonici la moment. Pentru sepsisul sever și șocul septic este caracteristic sindromul de disfuncție poliorganică (MODS)- prezența alterării funcției organelor în așa grad, că homeostazia nu poate fi restabilită fără intervenții terapeutice. Termenul MODS este propus în locul MOF, MOFS, MSOF. Disfuncția poliorganică poate fi primară (apare precoce, în rezultatul acțiunii primei cauze) sau secundară (apare tardiv, mai frecvent în rezultatul complicațiilor infecțioase după primul insult). **Sepsisul și complicațiile acestuia reprezintă un continuu de severitate clinico-patofiziologică cu evoluție de la sepsis la sepsis sever, apoi la șoc septic**. Aprecierea severității sepsisului și a SIRS se realizează prin sistemele de scoruri, cele mai eficiente și aplicate la moment fiind APACHE II și SAPS II.

Studiul intens al patofiziologiei infecției generalizate a dus la necesitatea revizuirii acestor definiții în decembrie 2001, la Conferința Internațională de Consens, consacrată sepsisului. La această Conferință s-a introdus **stadializarea sepsisului prin sistemul PIRO**, care stratifică pacienții cu sepsis în dependență de:

Predisposing conditions-riscuri

Insult- natura și gradul infecției

Response- tipul și magnitudinea răspunsului organismului la infecție

Organ Dysfunction- gradul disfuncției de organe, asociate cu și concomitente sepsisului

Etiopatogenia sepsisului chirurgical. Sepsisul chirurgical este un sepsis bacterian. Toate microorganismele ce țin de „flora normală a corpului uman” pot deveni virulente și provoca sepsis. Microorganismele frecvent depistate în sepsisul chirurgical sunt: **Coci gram-pozitivi aerobi:** Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus β-haemolyticus, streptococii grupa D - Enterococcus faecalis și faecium, Str. viridans, Str. pneumoniae.

Coci gram-negativi aerobi: Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae

Coci gram-pozitivi anaerobi: Peptococcus și Peptostreptococcus

Coci gram-negativi anaerobi: Veillonella alcalescens

Bacili gram-pozitivi aerobi: Listeria monocytogenes, Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis

Bacili gram-pozitivi anaerobi: Clostridia, Propionibacterium

Bacili gram-negativi aerobi sau facultativi: E.coli, Shigella, Yersinia, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp.(mirabilis, vulgaris, rettgeri, morgagni)

Bacili gram-negativi anaerobi: Fusobacterium, Bacteroides fragilis și melaninogenicus

Atât focarele primare, cât și etiologia microbiană a sepsisului sever, sunt în schimbare continuă. Astfel, dacă în anii 1963-1987 la pacienții cu sepsis sever/șoc septic ca surse infecțioase predominau abdomenul și căile urinare (27% și 21%

respectiv), în anii 1988-1998 predomină focarele pulmonare de infecție, repartizarea fiind următoarea: plămânii-36%; sângele 20%; abdomenul 19%; tactul urinar 13%; pielea și țesuturile moi 7%; alte surse 5%.

Tradițional sepsisul este stabilit prin cultura fluidelor și a țesuturilor, cel mai de încredere fiind rezultatul pozitiv al însămânțărilor sângelui, urinei, lichidului cerebrospinal, al secrețiilor bronșice etc. Din păcate, simptomele clinice ale sepsisului sunt frecvent depistate în lipsa culturilor pozitive, la adulți culturi pozitive fiind depistate în 85%-88%. Un moment negativ este durata analizei microbiologice, în majoritatea cazurilor peste 24-48 ore.

Importanță fundamentală în diagnosticul infecției chirurgicale au următoarele momente:

1. Recunoașterea semnelor clinice ale infecției și caracterizarea intensității lor, a rapidității evolutive.

2. Depistarea sursei infecțioase primare și a agentului patogen în baza entității nozologice chirurgicale, a examenului fizic al pacientului presupus septic, a datelor radiologice și a analizei microbiologice a eliminărilor patologice.

3. Confirmarea prezenței infecției prin datele de laborator, prin observare dinamică frecventă a clinicii, proceduri diagnostice invazive (toracocenteza, laparocenteza, procedurile imagistice de drenaj, operații etc.)

Informația necesară pentru caracterizarea sepsisului la un pacient:

De importanță primară

- Prezența unui proces infecțios (demonstrat, suspectat, posibil, imposibil)
- Corespunderea controlului infecției (chirurgie, antibiotice)
- Prezența/absența șocului (falimentului circulator)
- Prezența și gradul disfuncției de organe
- Scorul de severitate

De importanță posibilă (secundară)

- Gradul expresiei semnelor tipice ale sepsisului (febra, FR, FCC, PCR, leucocitoza)
- Gradul citokinemiei (TNF, IL-6, IL-8)
- Prezența hemoculturilor pozitive
- Tipul microorganismului etiologic

Date fiind limitările conceptului SIRS, la Conferința de Consens din 2001 fost elaborată o listă lărgită a semnelor inflamației sistemice ca răspuns la infecție.

Criterii diagnostice pentru infecția septică generalizată

Infecția documentată sau suspectată și unele dintre următoarele:

Parametrii generali

Febra peste 38,3 grade C

Hipotermia sub 36 grade C

FCC peste 90/min sau peste 2 ds peste valoarea normală conform vârstei.

Tahipnee peste 30/min

Alterarea statutului mintal

Edeme semnificative sau bilanț lichidian pozitiv (20 ml/kg timp de 24 ore)

Hiperglicemie (glucoza plasmă peste 110 mg/dl sau 7,7 mmoli/l) în lipsa diabetului

Parametrii inflamatori

Leucocitoza peste 12000

Leucopenia sub 4000
 Leucocitoza normală cu peste 10% forme imature
 PCR (proteina C reactantă) x2 ori peste valoarea normală
 PCT (procalcitonina) x2 ori peste valoarea normală

Parametrii 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 ds sub normalul de vârstă
 Saturația în oxigen al sângelui venos mixt peste 70 %
 Indice cardiac peste 3,5 L/min/m²

Parametrii disfuncției de organe

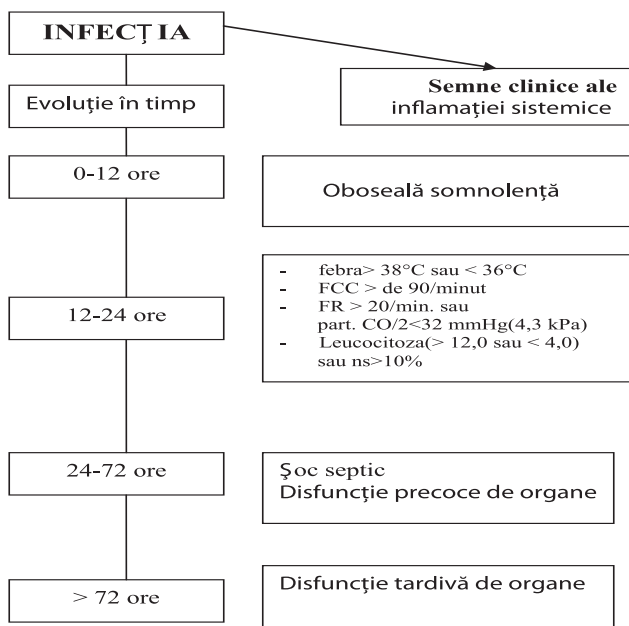
Hipoxemie arterială (PaO₂/FiO₂ sub 300)
 Oligurie acută (debit urinar sub 0,5 ml/kg/oră sau 45 mM/L pentru cel puțin 2 ore)
 Creșterea creatininei cu 0,5 mg/dl
 Dereglarea coagulării(INR peste 1,5 sau APTT peste 60 sec.)
 Ileus intestinal cu lipsa zgomotelor intestinale
 Trombocitopenie sub 100000/mm³
 Hiperbilirubinemie totală (peste 4 mg/dl sau 70 mmoli/l)

Parametrii perfuziei tisulare

Hiperlactatemie peste 3 mmoli/l
 Scăderea refilului capilar (reumplerea capilară)
 Semnele și simptomele sepsisului trebuie să fie evaluate zilnic la patul bolnavului de către medicul curant, deoarece puțini bolnavi sunt diagnosticați în fazele precoce ale sepsisului, doar prin evaluarea de rutină a semnelor sus numite - doar clinicianul cu experiență, fiind lângă bolnav, din multitudinea de simptome, prin analiza lor critică prin prisma experienței sale, decide, dacă pacientul a trecut sau nu în faza generalizării infecției.

Factorii de risc ai evoluției îndelungate a sepsisului sunt următorii:

1. Persistența focarului primar- mediastinita, peritonita terțiară, abcesele metastatice;
2. Inaccesibilitatea focarului purulent (endocardita bacteriană);
3. Translocația bacteriilor și toxinelor prin peretele intestinal, secundar necrozelor peretelui intestinal din șoc;
4. Contractarea infecțiilor nosocomiale.



Mecanismele de tanatogeneză a sepsisului sunt șocul septic refractar tratamentului și disfuncția/insuficiența de organe.

Disfuncția respiratorie este manifestată prin dereglarea oxigenării, cu apariția necesității administrării suplimentare de oxigen, reflectată de scăderea raportului pO₂ art./FiO₂, creșterea nivelului PEEP necesar, necesitatea ventilației mecanice. Gradarea acestor parametri determină severitatea disfuncției, insuficiența respiratorie fiind atestată în cazurile necesității FiO₂>40%, a PEEP > 10 cm H₂O, a ventilației mecanice mai mult de 72 ore.

Disfuncția renală este reflectată de alterarea diurezei și de nivelul creatininei în ser: indiferent de volumul diurezei (poliurie, oligoanurie), creșterea creatininei în ser peste 177 mmoli/l sau peste 2 mg/dl indică insuficiența renală cu necesitatea dializei și a altor proceduri pentru menținerea homeostaziei hidroelectrolitice și acido-bazice.

Disfuncția cardiovasculară este semnalată de apariția hipotensiunii arteriale, a aritmiilor atriale sau ventriculare, apariției necesității suportului inotrop sau vasopresor, creșterea PVC/PCWP. Severitatea disfuncției cardiovasculare este apreciată prin produsul dintre FCC și raportul PVC/TA medie.

Disfuncția ficatului este diagnosticată la apariția hiperbilirubinemiei, a icterului, a creșterii enzimelor hepatice, hipoalbuminemiei, prelungirea timpului protrombinic. **Insuficiența hepatică** este definită prin creșterea nivelului bilirubinei >34 mmoli/l pentru 48 ore cu dublarea valorii în ser a glutamat-dehidrogenazei.

Disfuncția hematologică este caracterizată de trombocitopenie, leucocitoză/leucopenie, apariția coagulopatiei (semnele de laborator ale CID-ului).

Disfuncția gastrointestinală este reflectată de hemoragiile din ulceratiile de stres, intoleranța alimentării perorale, ischemia și infarctele intestinale și de fenomenele mai rare-colecistita acalculoasă, pancreatita, perforația intestinală, ileus, enterocolita necrozantă.

Disfuncția neurologică se manifestă prin dereglarea conștiinței și a funcțiilor SNC, severitatea fiind apreciată în baza scorului de comă Glasgow.

Disfuncția endocrină se manifestă frecvent prin semnele afectării glandelor suprarenale sau prin hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipoalbuminemie, hipercatabolism, cașexie, pierdere ponderală progresivă.

Disfuncția imună este indicată de apariția infecțiilor nosocomiale, exacerbarii leucocitozei, alterarea indicilor imunității celulare și umorale.

Șocul este o complicație mortală a sepsisului. 9% dintre pacienții internați în spitale dezvoltă sepsis sever, dintre care 3% se complică cu șoc. Șocul septic constituie 10% din internările în secțiile ATI și este mai frecvent la pacienții în jur de 60 ani: factorii predispozanți sunt cancerul, imunodeficiențele, tare organice cronice, factori iatrogeni și genetici (polimorfismul unor gene). Mortalitatea generală în șocul septic a scăzut de la 62% în 1990 la 56% în 2000, în mediu variind de la 35% la 70% în dependență de vârstă, sex, comorbidități, prezența ARDS sau a IRA, a infecțiilor nosocomiale, polimicrobiene sau fungice.

Management

Managementul contemporan al sepsisului sever este complex și include:

- Resuscitarea inițială;
- Antibioterapie;

- Eradicarea focarului infecțios;
- Suportul hemodinamic;
- Proteina C activată
- Componentii singelui
- Ventilația mecanică;
- Profilaxia trombozelor venoase și a ulcerărilor de stres.

Mai important pentru chirurg este cunoașterea a 2 aspecte din această schemă - eradicarea focarului primar și antibioterapia.

Eradicarea sursei infecțioase

Controlul sursei infecțioase cuprinde câteva tipuri de intervenții : drenarea abceselor, debridarea țesuturilor infectate devitalizate, înlăturarea corpurilor străini colonizați, excizia sursei de contaminare (organ perforat). Nerezolvarea adecvată a focarului septic este asociată cu mortalitate înaltă. Selecția metodei optimale de control al sursei infecțioase și a momentului oportun al intervenției depinde de balanța dintre costul fiziologic, riscurile intervenției și beneficiile de pe urma acestei operații. De regulă, controlul sursei se va efectua după stabilizarea hemodinamică a pacientului. Uneori, operația este parte componentă a procesului de resuscitare (spre exemplu stoparea hemoragiei dintr-un aneurism micotic hemoragic). Pe de altă parte, tratamentul șocului septic este imposibil fără rezecarea infarctului intestinal necrotic sau **în** mionecroze. Pentru majoritatea cazurilor de sepsis chirurgical, controlul sursei infecțioase este o urgență, dar nu imediată. În infecțiile necrotice ale țesuturilor moi excizia necrozei trebuie efectuată imediat după stabilizarea hemodinamică a pacientului ; în pancreonecrozele infectate debridarea se va efectua la pacienții stabili hemodinamic, în faza de demarcare, cel puțin peste 2 săptămâni după debutul pancreatitei severe.

Controlul eficient al sursei infecțioase în caz sepsis duce la :

- dispariția semnelor inflamației sistemice (SIRS);
- asanarea bacteriologică ;
- vindecarea progresivă a plăgilor (granulare, epitelizare) ;
- dovezi radiologice sau ecoscopice ale dispariției focarului infecțios;
- rezolvarea progresivă a disfuncției existente de organe; lipsa apariției insuficienței altor organe;
- însănătoșirea pacientului.

1. Pacienții cu sepsis sever sunt evaluați pentru depistarea sursei infecțioase și instaurarea măsurilor de control al acesteia - drenaj, debridare, înlăturarea dispozitivelor potențial infectate, sau eradicarea sursei de contaminare continuă. Pentru efectuarea acestor măsuri vor fi invitați specialiștii respectivi- radiologi, chirurgi, ginecologi etc.

2. Selectarea metodei de control al sursei se va face după analiza beneficiilor și a riscurilor intervenției specifice, cu examinarea complicațiilor posibile - hemoragii, fistule, traumă de organe. Este de preferat accesul mini-invaziv, percutan.

3. Dacă sursa de infecție/șoc este un abces intraabdominal, o perforație gastrointestinală, colangită, ischemie intestinală, necroze ale țesuturilor moi, operația este efectuată imediat după resuscitarea inițială.

4. Dacă implanturile endovasculare sunt cauza sepsisului, acestea trebuie să fie înlăturate, după instalarea altui acces vascular. Majoritatea septicemiilor nosocomiale sunt provocate de catetere endovasculare.

O problemă aparte o constituie managementul plăgilor infectate cu suprafață mare, jumătate dintre acestea fiind

complicate cu generalizarea infecției. Problema a fost elucidată de către **prof. V.F. Hotineanu** în teza de doctor în medicină, efectuată la Institutul de chirurgie Vișnevski din Moscova. Autorul a stabilit principiile tratamentului plăgilor extinse:

- Prelucrarea chirurgicală a focarului primar;
- Tratamentul în mediul abacterian dirijat;
- Tratament medicamentos intensiv;
- Închiderea precoce a suprafeței plăgii cu țesuturi adiacente sau prin autodermoplastie.

Momentele principale ale prelucrării chirurgicale a plăgilor extinse sunt:

- debridarea tuturor țesuturilor necrotice, urmată de prelucrarea cu soluție de antiseptic;
- căutarea și lichidarea tuturor colecțiilor și fuziunilor purulente din țesuturile adiacente plăgii;- drenajul cu lavaj-aspirație continuă;
- imobilizarea în perioada postoperatorie;

După prelucrarea chirurgicală se formează o plagă și mai extinsă, iar, în dependență de suprafața plăgii, se pierde o cantitate de sânge respectivă.

Mediul abacterian dirijat permite formarea condițiilor optime de cicatrizare, inhibiția microflorei din plagă și prevenirea suprainfecțiilor cu germeni de spital.

Tratamentul medicamentos intensiv cuprinde: antibioterapia țintită; corecția anemiei, hipoproteinemiei, diselectrolitemiilor și a metabolismului hidric; alimentare parenterală; corecția dereglărilor sistemului de hemostază.

Antibioterapia în sepsis

Studiile retrospective au stabilit că administrarea precoce a antibioticelor adecvate și administrarea oportună a fungicidelor în sepsisul gramnegativ cu hemoculturi pozitive reduce mortalitatea de la 48% la 22%.

1. Antibioterapia trebuie începută timp de o oră după recunoașterea sepsisului sever, după prelevarea tuturor probelor microbiologice. Antibioticul trebuie introdus în bol sau în infuzie rapidă.

2. Tratamentul antibacterian empiric inițial trebuie să includă unul sau câteva preparate bactericide pentru patogenii prezumtivi, cu penetrare bună în focarul de infecție; alegerea antibioticului se face după testele de sensibilitate din spital sau din comunitatea respectivă. Importante sunt anamneza alergologică a pacientului, intoleranța la preparate, comorbidi-tățile, sindromul clinic. Până la identificarea agentului patogen, pacienții cu sepsis sever/șoc septic necesită tratament cu antibiotice de spectru larg. Doza preparatului trebuie să fie maximă permisă ; trebuie de considerat volumul de distribuție al preparatului, funcția renală, hepatică , concentrația preparatului în ser pentru atingerea unui efect maxim cu toxicitate minimă.

3. Regimul antibacterian trebuie analizat la 48-72 ore, în baza datelor clinice și microbiologice obținute, cu scopul trecerii la preparate cu spectru mai îngust de acțiune (reducerea toxicității, prevenirea rezistenței, reducerea costului tratamentului). Durata antibioterapiei trebuie să fie de 7-10 zile, determinată de răspunsul clinic al pacientului. În infecțiile cu *Pseudomonas* și sepsis la neutropenici se recomandă antibioterapie combinată; durata tratamentului antibacterian la pacienții cu netropenie este egală cu durata neutropeniei. Trecerea la antibiotice de spectru îngust și reducerea duratei antibioterapiei, reduce posibilitatea suprainfecțiilor cu organisme patogene și rezistente - *Candida* spp., *Clostridium difficile* sau *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină. Clinicienii trebuie să știe că în majoritatea cazurilor de sepsis/ȘS hemoculturile sunt negative și deci, decizia

continuării, reducerii sau stopării antibioterapiei trebuie să fie luată în baza judecății clinice; dacă s-a stabilit că sindromul respectiv este de natură neinfecțioasă - antibioticul trebuie stopat imediat (pentru minimalizarea dezvoltării rezistenței și suprainfecțiilor cu alți patogeni).

4. Argumentele stabilite în favoarea utilizării combinațiilor de antibiotice:

- deoarece tratamentul antimicrobian inițial al sepsisului sever/șoc septic este empiric, combinarea câtorva preparate lărgeste spectrul efectului antibacterian ;
- majoritatea infecțiilor chirurgicale contemporane sunt polimicrobiene (pulmonare, intraabdominale);
- combinațiile de antibiotice au efecte aditive și sinergice, ceea ce sporește efectul bactericid. Sinergismul oferă posibilitatea reducerii dozei componentului toxic al combinației de preparate;
- antibioterapia combinată reduce rata dezvoltării rezistenței bacteriene și incidența suprainfecțiilor.

5. Studii recente prospective au demonstrat că monoterapia cu un carbapenem sau cefalosporin de generațiile 3-4 este la fel de eficientă ca și combinația de betalactame cu aminoglicozide, ca tratament empiric la pacienții cu sepsis sever/șoc septic.

6. Fluconazolul este la fel de eficient, dar mai puțin toxic ca amfotericina B în tratamentul candidemii, care sunt frecvente în infecțiile căpătate în secțiile de terapie intensivă (17% dintre aceste infecții sunt fungice, iar 45% dintre fungemii sunt candidemii).

7. Nu se recomandă utilizarea empirică a vancomicinei și a teicoplaninei în tratamentul sepsisului sever/șoc septic, prezumtiv cauzat de grampozitive; aceste preparate sunt utile în sepsisul de cateter și în cel din spitalele cu predominanță a MRSA- stafilococului rezistent la metilicilină.

Antibioterapia este importantă, dar insuficientă pentru eradicarea infecției generalizate. Menționăm unele momente importante, care pot influența antibioterapia sepsisului chirurgical:

1. 10% dintre pacienții cu sepsis nu primesc antibioticul pentru agentul cauzal respectiv, ceea ce crește mortalitatea cu 10-15%. Antibioterapia contra agenților cauzali trebuie începută cât mai devreme, efectuată intravenos sau intraarterial, în doze mari, până la lichidarea răspunsului inflamator sistemic;

2. Hemocultura este frecvent negativă. Inițiem antibioterapia empiric sau după rezultatele bacteriologice din focarul primar sau hemoculturile precedente. Uneori antibioticul este ales după microflora din focarele secundare;

3. Este stabilit schimbul „peisajului” microbial în focarul purulent, ceea ce face necesară „urmărirea” microbiologică a plâgii cu însămânțări repetate, de obicei odată în 7 zile;

4. Menționăm frecvența stafilococului în hemoculturi în septicemiile cu origine cutanată și a florei gram-negative în cele cu origine pulmonară, peritoneală și urinară;

5. Durata tratamentului cu antibiotice în sepsisul chirurgical este mai lungă de 14 zile;

6. Accentuăm posibilitatea prezenței în sepsisul chirurgical a focarelor oculte de infecție;

7. Menționăm necesitatea antibioterapiei locale (endoperitoneal, pleural, pulmonar) în tratamentul focarelor secundare (pe lângă terapia parenterală cu antibiotice).

Izolarea microbilor polirezistenți la antibiotice în sepsisul chirurgical fac dificilă alegerea și conducerea tratamentului antiinfecțios

Pronostic

Rangel-Frausto M.S. et al., într-un studiu prospectiv, au demonstrat că vis-a-vis de criteriile SIRS, mortalitatea a fost de 3% în grupa pacienților fără SIRS, a fost dublă (6%) la cei cu 2 criterii SIRS prezente, a fost de 10% la cei cu 3 criterii și 17% la cei cu 4 criterii SIRS prezente. Tipul microorganismului etiologic influențează prognoza în sepsis; astfel, în infecțiile generalizate, provocate de *Enterococcus*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* și în cele polimicrobiene, mortalitatea generală este de peste 40%. Factori asociați cu riscul mortalității în septicemii sunt: prezența șocului, patologii asociate cu evoluție rapidă fatală, vârsta peste 70 ani, sursa infecției pulmonară, intraabdominală sau necunoscută, spitalizare prealabilă în secția ATI, infecții cu microorganisme foarte virulente și rezistente la antibiotice, prezența focarelor metastatice, antibioterapie neadecvată, neutropenia.

Profesorul V. Hotineanu acordă atenție deosebită problemei infecției chirurgicale în multitudinea de manifestări ale acesteia. Astfel, în 1992 a studiat peritonitele postoperatorii în teza de doctor habilitat în medicină, descoperind, printre primii, manifestările sistemice ale infecției generalizate peritoneale - disfuncția respiratorie, hepatică, renală și encefalopatia. A deschis în incinta SCR prima și unica secție de terapie intensivă din Republica Moldova, care tratează infecția abdominală și sepsisul chirurgical. Sub conducerea **prof. V. Hotineanu**, a fost elaborată o teză de doctor habilitat în medicină, unde este studiată multilateral infecția chirurgicală generalizată, în baza experienței clinice a secțiilor chirurgicale din SCR „Sepsisul chirurgical. Actualități etiopatogenetice și modalități de ameliorare a rezultatelor tratamentului”. Studiul este efectuat în baza analizei a 2003 pacienți cu infecții chirurgicale severe, tratați în secțiile de chirurgie toracică, chirurgie abdominală septică, reanimare septică a Spitalului Clinic Republican, Chișinău în perioada anilor 1995-2005. Foile de observație au fost analizate în lumina Conferințelor de Consens Internațional 1991, 2001. Scopul lucrării a fost studiul particularităților clinice, diagnostice și curative ale sepsisului chirurgical sever, cu diverse focare primare pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului. Repartiția anatomică a pacienților din studiu a permis evidențierea a 3 grupe: infecții acute pleuro-pulmonare 1389 (69,3%), peritonite postoperatorii și pancreonecroze infectate 486/24,3% și infecții ale pielii și țesutului subcutanat 128(6,4%). Din grupul total, prezența sepsisului a fost diagnosticată la 1330 (66,4%) pacienți, dintre care 968 (72,8% din 1330) au avut sepsis sever (793 cu disfuncție de organe și 175 cu șoc septic).

Sumarul diagnostic include examenul clinic, radiologic pulmonar repetat, aprecierea parametrilor biochimici, imunologici, a citochinelor TNFalfa și IL-6, a reactanților de fază acută (proteina C reactantă, haptoglobina, properdina B, ceruloplasmina, catepsina G, alfa1antitripsina, moleculele de masă medie, a substanțelor necrotice) în apele de lavaj bronhoalveolar și în serul sanguin la pacienții cu inflamații și distrucții pulmonare, la pacienții cu peritonite postoperatorii, pancreonecroze infectate, infecții tegumentare. S-au efectuat examinări bacteriologice dinamice din focarele primare și secundare, în cazurile letale s-au examinat morfologic organele-sediu ale focarelor primare și metastatice.

În lotul general de studiu au predominat bărbații (73%), vârsta medie a pacienților fiind de 42,4±2,5 ani. Peste 1/3 din bolnavii cu sepsis sever au prezentat patologii asociate grave

(scorul Charlson >6), inclusiv etilism cronic, diabet zaharat, ciroză hepatică. Severitatea sepsisului a fost atestată de valorile indicelui Calf-Calif >13, APACHE II >20, SAPS II >38, iar disfuncția de organe prin scorul MOFS >3 și SOFA >7. În focarele primare în grupul total de studiu au predominat monoculturile gram-negative, urmate de microorganismele gram-pozitive. Hemocultura a fost pozitivă la 15,4% pacienți. Cel mai frecvent au fost afectați plămâni, atât la cei cu afectul unui organ, cât și la cei cu insuficiență poliorganică. În ordine descrescând, după plămâni, urmează afectul renal, hepatic, tactul gastrointestinal, creierul. Șocul septic a fost atestat la 9% pacienți, mai frecvent la pacienții cu distrucții pulmonare acute.

Studiul a stabilit diferențe în tabloul clinic, în evoluția și managementul sepsisului sever cu focare primare de localizare diversă. Astfel, grupul pacienților cu sepsis pleuropulmonar a constat din bolnavi cu pneumonii acute cu evoluție severă (62), pacienții cu distrucții pulmonare acute gangrenoase (1029), cu empiem pleural acut (298). Peste 77% din acest grup au fost bărbați, cu vârsta medie de $46,3 \pm 1,2$ ani. La 28% dintre ei era prezent etilismul cronic. Examenul bacteriologic al puroiului din abcese gangrenoase a demonstrat prezența anaerobilor neclostridieni la 44% dintre pacienții cu abcese gangrenoase. Studiul apelor de lavaj bronhoalveolar la pacienții cu pneumonii și abcese pulmonare a evidențiat prezența alveolitei neutrofile, mai intensă la cei cu distrucții. În parenchimul pulmonar, studiul apelor de lavaj bronhoalveolar a stabilit prezența TNFalfa și a properdinei B. La pacienții cu distrucții pulmonare acute se remarcă creșterea concentrației plasmatică a PCR, haptoglobinei, ceruloplasminei, catepsinei G, alfa1-antitripsinei, IL-6, TNF-alfa, ceea ce demonstrează prezența reacției de fază acută. La toți pacienții cu DPA este stabilită creșterea concentrației imunoglobulinelor A, M, G și a CH_{50} , în grupul decedaților nivelul plasmatic al imunoglobulinelor și al CH_{50} scade. Valorile CIC sunt majorate la pacienții cu DPA și rămân înalte la decedați. Semnificație statistică are diminuarea T_{total} și majorarea B_{limf} la pacienții cu DPA vs. martori. Măsura răspunsului organismului la pacienții cu sepsis pulmonar este caracterizată de valorile ILI >14, APACHE II >20, SAPS II >37, MOFS, SOFA. Afectul extrapulmonar este observat în rinichi, ficat, creier, sistemul hematologic.

Grupul pacienților cu sepsis abdominal este alcătuit din pacienții cu peritonite postoperatorii și pancreonecroze infectate, dintre care 24% au evoluat ca sepsis, 68% ca sepsis sever și 8%

ca șoc septic. Pentru pacienții din acest grup este caracteristic afectul pulmonar, depistat la 54% dintre cei cu peritonite postoperatorii și la 87% dintre bolnavii cu pancreonecroze infectate. Pleuropneumopatiile în acest grup de pacienți au apărut în intervalul de 2-50 zile și au valoare diagnostică și prognostică în sepsisul abdominal. În grupul acesta predomină sexul masculin, cu vârsta medie de 45 ani, pacienții din acest grup suferind în mediu 3-4 relaparotomii. Pacienții cu ciroză hepatică (scorul Charlson >6) sunt predispuși evoluției septică a peritonitei. Parametrii severității dereglărilor fiziologice sunt următorii: ILI >11, APACHE II >23, SAPS II >37, MOFS >4, SOFA >8.

Pacienții cu infecțiile pielii și ale țesuturilor moi au evoluat ca sepsis în 37,5% cazuri, ca sepsis sever în 62,5% cazuri (inclusiv ca șoc septic în 20,3% cazuri). Pentru acest grup este caracteristică frecvența bacteriemiei stafilococice (95,6% la supraviețuitori și 36% la decedați). La 1/3 dintre pacienții acestui grup s-a depistat prezența mecanismului de embolism septic din focarul primar și din cele secundare (tromboflebită purulentă regională, endocardită bacteriană acută). Severitatea sepsisului în acest grup este atestată prin valorile APACHE II >17, SAPS II >32, MOFS >3, SOFA >6.

Studiul factorilor de risc mortal permite elucidarea modalităților de ameliorare a rezultatelor tratamentului sepsisului chirurgical sever în condițiile clinice actuale, printre care se remarcă monitorizarea parametrilor SRIS la toți pacienții cu afecțiuni inflamatorii/purulente chirurgicale acute, transferul imediat al pacienților cu diagnosticul de sepsis în secțiile de terapie intensivă, asanarea focarului primar și a celor secundare, antibioterapie adecvată, evitarea maximă a reintervențiilor și a ventilației mecanice, respectarea strictă a prevederilor ghidului internațional de management al sepsisului sever/șocului septic, externarea rapidă din secțiile de terapie intensivă.

Concluzie

Starea actuală a cercetărilor fiziopatologiei sepsisului, abordul intensiv al tuturor aspectelor diagnosticului și tratamentului, schimbarea gândirii manageriale în finanțarea studiilor infecției generalizate în toate laturile sale, atingerea consensului internațional, formarea ISF și demararea Campaniei de Supraviețuire Sepsisului cu o activitate asiduă, foarte activă ne face să fim optimiști în posibilitatea atingerii scopului stabilit - diminuarea cu 25% a mortalității prin sepsis într-un viitor apropiat.

Bibliografie

1. Mortality patterns - United States, 1997, MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1999, vol. 48, p. 664-668.
2. Alberti C., Brun-Buisson Ch. Epidemiology of Infection and Sepsis: A Review. *Advances in Sepsis* 2003;3(2), 45-55
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1546-1554
4. Vincent Jean-Louis, Y. Sakr, C. L. Sprung, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study *Crit Care Med* 2006, 34, 2, 344-353
5. Schottmuller H. *Wesen und Behandlung der Sepsis*. Verhandl. Dtsch. Kongr. Inn. Med. 1914, vol. 31, p. 17-280.
6. Шлапоберский В. Я. Хирургический сепсис. Клиника и лечение. Москва, 1952.
7. Matot I., Sprung C. Definition of sepsis *Intensive Care Medicine* 2001, 27, 5 3-5 9
8. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И. Кузина и Б.М. Костюченка. Москва, Медицина, 1990.
9. Altmeier W.A. Sepsis in surgery *Arch. Surg.* Feb. 1982, 117, 107-112
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis *The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee Chest* 1992; 101: 1644-1655
11. Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference *Intensive Care Medicine* 2003, 29(4), 530-538
12. Dellinger R.P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Crit. Care Med.* 2004, 32, 3, 858-873
13. Vallat B, De Backer D. The Barcelona Declaration: Presentation of the "Surviving Sepsis" campaign. *Advances in Sepsis* 2002, 2, 115-6
14. Balica I.M. Sepsisul chirurgical. Actualități etiopatogenetice și modalități de ameliorare a rezultatelor tratamentului. Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2008.
15. Хотинян В. Ф. Лечение обширных гнойных ран мягких тканей в управляемой абактериальной среде Дисс. к. м. н. Москва, 1983.
- 16 Хотинян В. Ф. Открытый метод лечения послеоперационного перитонита Дисс. д. м. н. Кишинев, 1992.