

## CARENȚA ENERGETICĂ LA PACIENȚII CU SINDROM DE DISFUNCȚIE MULTIPLĂ DE ORGANE CAUZATĂ DE DEREGLĂRILE ÎN CASCADA METABOLISMULUI OXIGENULUI

Doriana Cojocaru – dr. în șt. med., conf. univ.,  
Victor Cojocaru – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,  
Olga Cușnir - dr. în șt. med.,  
Elena Rîmbu,

Departamentul anesteziologie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Republican  
069091989, cojocaru.doriana@yahoo.com

### Rezumat

Problemei întreținerii tuturor proceselor vitale ale organismului cu substrat energetic sunt dedicate numeroase lucrări științifice, protocoale de tratament, inclusiv și la pacienții critici. Majoritatea protocoalelor, la asemenea pacienți, au fost elaborate în baza practicii de terapie separată a fiecărei disfuncții, insuficiență de organ sau sistem, fără aprecierea justă a perturbărilor la nivelul altor organe și sisteme. Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) prezintă o patologie polimorfă cu afectarea mai multor organe și sisteme și este caracterizată prin cerințe crescute în substrat energetic. Totodată, la acești pacienți se atestă o carență energetică profundă care nu poate satisface necesitățile crescute ale pacientului cu MODS, chiar și cele a metabolismului bazal. Studiul prezent a stabilit, că dereglările metabolismului energetic la toți pacienții cu MODS, evoluează în două etape: I etapă (faza I a MODS-ului) se caracterizează prin creșterea consumului de oxigen și a cantităților de ATP produse, cu prezența la pacienți a semnelor clinice și paraclinice specifice stării hipermetabolice; a II etapă (fazele II și III a sindromului), se caracterizează printr-o carență energetică profundă, determinată de reducerea producerii cantității de ATP, fenomen cauzat de hipoxia globală, cu prezența la bolnavi a însușirilor caracteristice unei stări hipometabolice.

**Cuvinte-cheie:** adenosintrifosfat (ATP), MODS (Sindromul de disfuncție multiplă de organe), insuficiența energetică (hipoergoza), sepsis

### Summary. Energy failure at patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) caused by disorders in cascade of oxygen metabolism

The issue of maintaining all the vital processes of the energy substratum in the body is devoted to numerous scientific papers, treatment protocols, including for critical patients. Most protocols in such patients have been developed based on the practice of separate therapy of each dysfunction, organ or system failure, without the correct assessment of disturbances in other organs and systems. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) presents a polymorphic pathology with multiple organs and systems failure, characterized by increased demands on the energy substrate. At the same time, these patients have a profound energy deficiency that can not meet the increased needs of the patient with MODS, even of a basal metabolism. The current study has established that energy metabolic disruptions in all patients with MODS evolve in two stages: Stage I (Phase I of MODS) is characterized by increased oxygen consumption and the amount of ATP produced, with the presence in patients of Clinical and paraclinic signs of hypermetabolic condition; the II stage (Phases II and III of the syndrome) is characterized by a profound energetic deficiency caused by the reduction in ATP production, a phenomenon caused by global hypoxia, with the presence of clinical and paraclinical symptoms characteristic of a hypometabolic state.

**Key words:** adenosine triphosphate (ATP), MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome), energy failure, sepsis

### Резюме: Энергетическая недостаточность у больных с синдромом полиорганной недостаточности (MODS) вызванной нарушениями в каскаде метаболизма кислорода

Проблемы поддержания всех жизненных процессов организма энергетическим субстратом подняты во многих научных работах, протоколах ведения больных, включая и пациентов, находящихся в критическом состоянии. Большинство протоколов для таких пациентов было разработано основываясь на практике раздельной

terapii каждой имеющейся дисфункции, недостаточности отдельного органа или системы, без корректного учета изменений в других органах и системах. Синдром множественной дисфункции органов (MODS) является полиморфной патологией, с вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем, характеризующейся повышенной потребностью в энергетическом субстрате. В то же время, у этих пациентов происходит глубокие изменения энергетических процессов, которые ведут к нарушению основного обмена и не могут удовлетворить возросшую потребность в энергии пациентов с MODS. Представленной работой установлено, что нарушения энергетического обмена у всех пациентов с MODS протекает в 2 этапа: 1 этап (I фаза MODS) характеризуется возрастающей потребностью в кислороде и продуктах АТФ, с проявлением у больных клинических и параклинических признаков гиперметаболизма; 2 этап (II и III фаза синдрома) характеризуется глубокими энергетическими нарушениями, обусловленными снижением количества АТФ из-за глобальной гипоксии, с наличием у пациентов клинических и параклинических признаков гипометаболизма.

**Ключевые слова:** аденозинтрифосфат (АТФ), синдром полиорганной недостаточности (MODS), гипозергиз, сепсис

**Actualitatea.** Multitudinea cercetărilor clinice din ultimii ani, în domeniul medicinei situațiilor critice la bolnavi cu disfuncții multiple de organe și sisteme, au contribuit la elaborarea de concepții noi în dezvoltarea MODS-ului [3,7,17].

Orice tip de activitate, atât în lumea organică cât și în cea anorganică, este asociată unui consum de energie. Problemelor consacrate asigurării organismului cu substrat energetic și mecanismelor de transformare a energiei din alimente în energie pentru întreținerea tuturor proceselor vitale sunt dedicate numeroase lucrări științifice [5,8,9,15]. Majoritatea protocoalelor de tratament și nursing la asemenea pacienți au fost elaborate în baza practicii de terapie separată a fiecărei disfuncții, insuficiență de organ sau sistem, fără aprecierea justă a perturbărilor la nivelul altor organe și sisteme. În condiții extreme (stres, suprasolicități, patologie critică) necesitățile organismului în energie cresc, iar la pacientul critic cantitatea de energie necesară crește în progresie geometrică [11,13,20]. Dacă în condiții fiziologice (efort fizic) este posibilă o majorare a aportului de substrat energetic, pacientul critic se află într-un cerc vicios: necesitățile energetice fiind dublate, aportul de substrat energetic este diminuat, mecanismele de transformare, stocare și utilizare a substratului energetic rămân deteriorate, manifestând o carență energetică totală asociată de scăderea tuturor activităților vitale [10,12,14,21]. Astfel, rolul esențial în tanatogeneză îi revine disfuncției multiple de organe și sisteme, fapt care ne obligă și ne justifică în tatonarea unor noi metode și tehnici de diagnostic, tratament și profilaxie a acestui grav sindrom, ceea ce ar contribui la salvarea multor vieți omenești [2,4,6,17].

**Scopul lucrării.** Estimarea cantitativă a carenței energetice, cauzată de dereglările în cascada metabolismului  $O_2$ , la bolnavii cu MODS.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat în 5 secții de terapie intensivă ale Clinicii de anestezie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Republican în pe-

rioada anilor 2014-2016. În studiu au fost incluși 433 pacienți care au întrunit criteriile de MODS, repartizați în două loturi: Lotul I - 87 pacienți cu MODS de origine non-septică și Lotul II - 346 pacienți cu MODS de origine septică. Pentru includerea în studiu a bolnavilor cu MODS am utilizat criteriile determinate de A. Baue, E. Faist, D. Fry, 2000. Pentru repartizarea bolnavilor după gradul de severitate am utilizat clasificarea MODS în 3 grupe (И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин, 2011): ușoare (faza I), moderate (faza II) și severe (faza III), fiecare cu caracteristicile fiziopatologice și clinice care necesită o anumită gamă de măsuri curative. Vârsta pacienților a fost variată, cu prevalența celor de 40-60 ani. Diferențe relevante după acest indice în loturile de studiu nu au fost.

**Monitoring-ul** bolnavilor a inclus: tensiunea arterială sistolică (TAs), tensiunea arterială diastolică (TAd), tensiunea arterială medie (TAm), pulsul (Ps), presiunea venoasă centrală (PVC), debitul cardiac (DC), frecvența contracțiilor cardiace (FCC); saturația cu  $O_2$  a sângelui arterial ( $SaO_2$ ), saturația cu  $O_2$  a sângelui venos ( $SvO_2$ ), saturația cu  $O_2$  a sângelui venos central ( $ScvO_2$ ), conținutul oxigenului în sângele arterial ( $CaO_2$ ), conținutul oxigenului în sângele venos ( $CvO_2$ ), transportul oxigenului către țesuturi ( $DO_2$ ), consumul oxigenului de către țesuturi ( $VO_2$ ), fracția de extracție a oxigenului ( $ERO_2$ ), diferența presiunii veno-arteriale a bioxidului de carbon ( $PCO_2$  gap); analizele biologice ale sângelui și urinei; echilibrul acido-bazic și gazos; ionograma; coagulograma; diureza orară.

**Metodologia determinării cantității de ATP produse în organismul uman pe cale aerobă.** Din ecuația  $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O + 36ATP + HEAT$  (417 Kcal) reiese că la un mol de  $O_2$  participă la formarea a 6 moli de ATP. Conform legii lui Avogadro, un litru de  $O_2$  corespunde la 0.04464 moli  $O_2$  (1 mol  $O_2$  : 22,44) iar 1 ml va corespunde la 0.00004464 moli  $O_2$ . Deci 1 ml de  $O_2$  va participa la sinteza de 0,00026784

mol ATP (0,00004464 x 6) sau de 0,13658 gr de ATP (0,00026784 x 507,18 gr). Din ecuația de mai sus reiese că de la 1 mol de O<sub>2</sub> se va produce adăugător 69,5 kkal (417 kkal : 6), deci 1 ml de O<sub>2</sub> va participa la producerea 0.0031 kkal (0,00004464 x 69,5 kkal).

**Rezultate și discuții.** *Caracteristica hipoxiei arterial-hipoxemice la bolnavii cu MODS.* Dereglările patologice în veriga respiratorie a cascadei oxigenului se evidențiază prin hipoxie arterial-hipoxemică, fenomen manifestat prin scăderea valorilor SO<sub>2</sub> și PO<sub>2</sub> în sângele arterial. Valorile SaO<sub>2</sub> la bolnavii cu MODS de origine non-septică au fost diminuate la 79 (90,8%) pacienți: la 34 (39,08%) a avut valorile între 90% și 96%, la 40 (45,98%) între 80 și 90% și la 5 (5,74%) valori critice sub 80%. Diminuarea valorilor SaO<sub>2</sub> a corelat cu gradul de severitate a MODS-ului: dacă la bolnavii în faza I a MODS-ului valori sub 90% a SaO<sub>2</sub> s-a determinat la 40,48% pacienți, în faza III aceste valori s-au determinat la 93,34% bolnavi.

Corelația procentuală dintre oxihemoglobină și cantitatea totală a hemoglobinei, prezintă saturația hemoglobinei cu oxigen, care foarte mult depinde de tensiunea oxigenului. Valorile PaO<sub>2</sub> prezintă o semnificație deosebită la bolnavii critici, deoarece, raportul PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> este unul din criteriile de bază în stabilirea gradului de severitate a leziunii pulmonare acute.

La bolnavii cu MODS de origine non-septică, au fost determinate scăderi ale coraportului PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> la 81(93,1%): în faza I la 36 (85,71%), în fazele II și III la toți pacienți. Indicele oxigenării diminuat cu valori corespunzătoare fazei I a ARDS sau determinat la 36 (41,38%), fazei II la 34 (39,08%) și fazei III a ARDS la 11 (12,64%) pacienți.

La pacienții în faza I a MODS-ului la 6 (14,29%) indicele oxigenării a avut valori normale, la 24 (57,14%) valorile au fost între 200 și 300 și la 12 (28,57%) între 100 și 200. În faza II a MODS-ului la 10 (33,33%) valorile PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> au fost între 200 și 300, la 14 (46,67%) între 100 și 200 și la 6 (20,0%) indicele oxigenării a fost sub 100. În faza III a MODS-ului indicele oxigenării a avut valori între 200 și 300 la 2 (13,33%), între 100 și 200 la 8 (53,33% și sub 100 la 5 (33,34%) pacienți.

La toți bolnavii cu MODS de origine septică valorile SaO<sub>2</sub> au fost diminuate. În faza I a MODS-ului valori ale SaO<sub>2</sub> sub 90% s-au determinat la 59 (57,84%), în faza II la 104(62,65%) și în faza III la 74 (94,87%).

Indicele oxigenării a fost sub valori normale la toți bolnavii cu MODS de origine septică, confirmând semne certe de leziune pulmonară acută, astfel deja în faza I a MODS-ului valorile indicelui oxigenării mai mici de 200 s-a constatat la 62(60,78%), în faza II la 141(77,11%) și în faza III la 100% pacienți, constatănd la acești pacienți prezența ARDS.

Valorile presiunii parțiale a oxigenului, reflectat prin coraportul PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, în sângele arterial la bolnavii cu MODS de origine septică au fost corespunzătoare fazelor sindromului. Stare de normoxemie s-a înregistrat doar în faza I a MODS-ului și numai la 8 (19,04%) pacienți. În fazele avansate ale MODS-ului hipoxemia a fost prezentă la toți pacienții, cu un grad mai avansat la bolnavii în faza III, chiar și pe fundalul administrării oxigenului la un FiO<sub>2</sub> de 60-100%.

*Hipoxia ventilatorie* cauzată de deficit de pompă respiratorie care presupune diminuarea ventilației alveolare în absolut toate unitățile de schimb gazos pulmonar cu dezvoltarea hipoventilației alveolare generalizate s-a determinat doar la 14 (17,28%) pacienți cu MODS de origine nonseptică majoritatea din ei fiind în faza I a MODS-ului, deoarece multe condiții etiopatogenice ale hipoxiei ventilatorii în unitatea de terapie intensivă au fost contacurate, datorită inițierii oportune a terapiei respiratorii. Nu s-a reușit de a înlătura așa cauze ca obstrucția difuză a căilor aeriene intrapulmonare (crize de astm bronșic, agravarea BPOC), pleurezii masive bilaterale, pneumotorax masiv, sindromul de compartiment abdominal și consecințele intervențiilor chirurgicale pe cutia toracică. La bolnavii cu MODS septichipoxia ventilatorie s-a înregistrat la 18 (5,2%), doar la pacienții în fazele I și II a MODS-ului.

*Hipoxia obstructivă* determinată de dereglarea permeabilității căilor respiratorii (edem sau hipertrofia mucoasei bronșice, bronhorea, tulburările de drenaj bronșic, spasmul bronșic și bronșiolar, închiderea prematură a bronșiilor ca rezultat al afectării structurilor de susținere și diminuarea tonusului) s-a determinat la 12 (14,81%) pacienți cu MODS non-septic și la 34 (9,83%) cu MODS septic.

*Hipoxia restrictivă* pulmonară manifestată prin diminuarea expansionării alveolare cauzată de distrugerea fibrelor elastice ale parenchimului pulmonar în rezultatul infiltrației inflamatorii ale parenchimului, modificării distrofice, creșterii umplerii sanguine a pulmonului, edemului interstițial și alveolar, dereglării secreției de surfactant sau inactivarea lui s-a constatat la 23 (28,4%) bolnavi cu MODS non-septic și la 44 (12,72%) cu MODS septic.

La bolnavii critici, îndeosebi la cei cu MODS, chiar și în prezența dotării sofisticate cu utilaj și aparataj este ultra dificil de a determina forma hipoxiei arterial-hipohemice, deaceia cea mai frecventă hipoxie arterial-hipohemică a fost stabilită forma mixtă, care s-a determinat la 32 (39,51%) bolnavi cu MODS non-septic și la 250 (72,25%) cu MODS septic, majoritatea din ei fiind în fazele avansate ale MODS-ului. La pacienții cu formă mixtă se amplifică perturbări-

le de difuzie a O<sub>2</sub> din alveole în sânge cauzate de scăderea rezistenței membranei alveolo-capilare (edemul interstițial, proces inflamator, limfostază); se micșorează suprafața de schimb gazos, fenomen cauzat de comprimarea pulmonului în pneumo-, hidro-, hemotorace; se atestă creșterea semnificativă a fluxului sanguin prin capilarele pulmonare, care duce la diminuarea bruscă a timpului de contact a sângelui cu aerul alveolar (scăderea suprafeței de secțiune a vaselor circuitului pulmonar în raport cu DC nemodificat a ventricolului drept etc.).

*Caracteristica hipoxiei hemice la bolnavii cu MODS.* Cantitatea de oxigen în sângele arterial a fost sub valori normale la 344 (79,45%) pacienții cu MODS, chiar și la bolnavii în lipsa sindromului anemic. Este cunoscut că, hipoergoza cauzată de hipoxia hemică este provocată în majoritatea cazurilor de cantitatea joasă a hemoglobinei în sânge (sindromul anemic) dar și de unele fenomene care scad afinitatea hemoglobinei față de oxigen (dereglările acido-bazice).

*În rezultatul determinării cantității de oxigen în sângele arterial s-a constatat hipoxemie moderată ( $\geq 10 \leq 16$  ml/dL) la 196 (45,27%) pacienți și hipoxemie severă ( $\leq 10$  ml/dL) la 152 (35,10%) bolnavii. La pacienții cu sindrom anemic hipoxemia severă s-a detreminat de 3,28 ori (P 0,001) mai frecvent decât în lipsa sindromului anemic. Menționăm, că cantitatea de oxigen în sânge a fost determinată pe fundalul terapiei respiratorii, deci unica șansă de a crește conținutul de oxigen în sânge a fost transfuzia de eritrocite.*

Cantitatea de oxigen în sângele venos la toți bolnavii cu MODS a fost sub valori normale, *însă modificările indicilor au fost mai puțin drastici decât în sângele arterial. Acest fenomen se explică prin afectarea mecanismului de cedare a oxigenului către țesuturi (sunt arterio-venos, detresă microcirculatorie).*

*Veriga hemodinamică și veriga microcirculatorie.* Hipoxia hemodinamică poate fi cauzată de DC scăzută sau DC normal pe fundalul necesităților crescute în O<sub>2</sub> a țesuturilor. La bolnavii cu MODS cauzele DC scăzute pot fi legate de dereglarea funcției de pompă cardiacă (afectarea miocardului, aparatului valvular, aritmii, tamponada cardiacă, obliterare de pericard, rezistență vasculară crescută), scăderea volumului de sânge circulant (hemoragii, plasmoragii, de sechestrare, hipovolemie anhidremică), creșterea capacității patului vascular fără schimbarea cantității sângelui circulant (hipovolemie relativă) sau apariției discordanței între creșterea bruscă a necesității aorganismului ca rezultat al activării proceselor metabolice (hipercatabolism, hipertermie etc.) și DC relativ scăzut deși în creștere. În situații de hipoxie cauzată doar de probleme hemodinamice aceasta se

manifestă prin scăderea cantității oxigenului în sângele venos cu valori normale ale acestui indice în sângele arterial, cea ce nu poate fi în cazul bolnavilor cu MODS, deoarece la acești pacienți hipoxia are mai multe cauze concomitente.

Dificultățile de inserție și de plasare a cateterului Swan-Ganz, cât și de complicațiile posibile la utilizarea acestuia, îndeosebi la bolnavii cu MODS de origine septică, scad substanțial frecvența folosirii lui. Hipoxia hemodinamică, la pacienții cu multiple dereglări la toate etapele cascadei oxigenului poate fi apreciată prin determinarea ScvO<sub>2</sub>, deoarece acest indice reprezintă un surogat al debitului cardiac cu condiția că SaO<sub>2</sub>, consumul de oxigen și nivelul hemoglobinei sunt în limite normale [16,18]. Perfuzia tisulară inadecvată este un factor esențial în patogenia și evoluția clinică a MODS-ului. Tehnicile actuale de monitorizare a perfuziei tisulare s-au concentrat, în mare parte, pe fluxul sistemic și echilibrul între cerere și oferta de oxigen. Îmbunătățirea rezultatelor, la pacienții cu sepsis sever și șoc septic, prin optimizarea precoce a hemodinamicii, având ca obiective saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat (SvO<sub>2</sub>) și parametrii hemodinamici, fortifică ideea că anomaliile de perfuzie tisulară sunt dependente de fluxul sanguin. Cu toate acestea, normalizarea parametrilor macrohemodinamici nu garantează o perfuzie tisulară adecvată și, de fapt, un număr substanțial de pacienți au progresat la disfuncție multiplă de organ și deces. Deasemenea, parametrii derivați din investigarea oxigenului tisular corelează prost cu metabolismul anaerob [16,18,19].

Saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat (SvO<sub>2</sub>) este cel mai popular parametru integrativ care ne relevă un debit cardiac scăzut și prezența unui dezechilibru între cerere și oferta de O<sub>2</sub>. Din această cauză, mulți autori, propun utilizarea saturației venoase centrale în O<sub>2</sub> (ScvO<sub>2</sub>). Multe studii au arătat o bună corelare și o tendință similară în evoluția temporală a ScvO<sub>2</sub> și SvO<sub>2</sub> la același grup de pacienți. În anul 2004, Reinhart și col. au raportat un coeficient de corelare de 0,81 între acești doi parametri, la 90% de pacienți aflați în unitatea de terapie intensivă. Martin și colab. au raportat o evoluție paralelă similară a ScvO<sub>2</sub> și SvO<sub>2</sub> în 75% cazuri. Având în vedere aceste rezultate, se pare, că ScvO<sub>2</sub> și mai ales evoluția acestuia în timp, ar putea fi folosit ca un marker surogat rezonabil, în practica clinică, pentru monitorizarea SvO<sub>2</sub>. Valoarea lui normală este de 73-82% și este puțin mai mare decât saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat [18,19,22].

Futier și colab. au demonstrat, că în chirurgia abdominală majoră, o valoare a ScvO<sub>2</sub> < 70% a fost

asociată cu complicații postoperatorii. ScvO<sub>2</sub> pare a fi un parametru sensibil și de încredere pentru a detecta hemoragia la pacienții cu traumatism, în timp ce alte studii, sugerează că ScvO<sub>2</sub> ar putea fi un marker de pronostic în infarctul miocardic, insuficiența cardiacă acută, precum și la pacienții cu sepsis sever [16,18,19]. Saturația cu oxigen a sângelui venos central (ScvO<sub>2</sub>) este un parametru ușor de obținut prin cateter venos central, la majoritatea pacienților în stare critică, și este adesea folosit ca un marker al echilibrului între livrarea de oxigen (DO<sub>2</sub>) și consum (VO<sub>2</sub>) [19,22,23]. Principalii factori care influențează ScvO<sub>2</sub>, sunt hemoglobina (Hb), saturația cu oxigen a sângelui arterial (SaO<sub>2</sub>), debitul cardiac și consumul de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>).

Cercetarea valorilor ScvO<sub>2</sub> a fost efectuată la pacienți cu MODS doar după corecția sindromului anemic. La bolnavii cu MODS non-septic s-au determinat valori normale ale ScvO<sub>2</sub> la 10 (11,5%) pacienți, toți fiind în faza I a MODS-ului. Indicii diminueți ai ScvO<sub>2</sub> s-au constatat la 77 (88,5%) pacienți, dintre care la 33 (37,93%) pacienți valorile au fost compensate (<70 > 50%), la 29 (33,33%) pacienți - decompensate (<50 > 30%) și la 15 (17,24%) bolnavi valorile au fost critice. Valori compensatorii ale ScvO<sub>2</sub> la bolnavii cu MODS non-septic s-au determinat la 33 (37,93%) bolnavi în faza I și la 23 (54,76%) pacienți în faza II a sindromului. Valori decompensate ale ScvO<sub>2</sub> au fost înregistrate la 29 (33,33%) pacienți în faza I, la 12 (28,57%) pacienți în faza II și la 6 (40,0%) bolnavi în faza III a MODS – lui non-septic.

La bolnavii cu MODS septic s-au determinat valori normale ale ScvO<sub>2</sub> la 44 (12,72%) pacienți, toți fiind în faza I a MODS-ului. La bolnavii cu MODS septic scăderea ScvO<sub>2</sub> s-a înregistrat la 302 (87,28%) pacienți, dintre care la 119 (34,39%) bolnavi indicii ScvO<sub>2</sub> au avut valori compensatorii, la 98 (28,32%) pacienți - valori decompensate și la 85 (24,57%) bolnavi - valori critice. Gradul de diminuare a valorilor ScvO<sub>2</sub> la bolnavii cu MODS septic a crescut odată cu avansarea MODS-ului: dacă în faza I s-au înregistrat valori compensatorii ale ScvO<sub>2</sub> la 59 (57,84%) bolnavi și decompensate doar la 11 (10,79%) pacienți, în fazele avansate s-a constatat diminuări critice (<30%) ale ScvO<sub>2</sub> la 5 (15,06%) bolnavi în faza II și la 60 (76,92%) pacienți în faza III a sindromului.

Valorile ScvO<sub>2</sub> la bolnavii cu MODS, sunt deosebit de scăzute din cauza creșterii consumului de O<sub>2</sub>, în deosebi la cei cu MODS septic și în fazele avansate a MODS-ului non-septic. Cu toate acestea, la pacienții septici se constată o scădere a capacității de extracție a oxigenului, probabil prin apariția șunturilor capilare, precum și scăderea afinității hemoglobinei pentru

oxigen, iar valorile ScvO<sub>2</sub> tind să fie, în mod paradoxal, normale sau chiar crescute [18,19,22,23]. Toate aceste schimbări pot modifica relația între ScvO<sub>2</sub> și DC. Deaceia, la pacienții cu MODS, interpretarea ScvO<sub>2</sub> devine mai complexă și acest parametru nu poate fi suficient pentru a ghida terapia hemodinamică. Din această cauză, noi am determinat ca alternativă PCO<sub>2</sub> gap, deoarece, chiar și în cazul când se atinge o valoare a ScvO<sub>2</sub> de 70%, prezența unui PCO<sub>2</sub> gap mai mare de 6 mmHg este un indice util pentru identificarea pacienților care rămân încă resuscitați hemodinamic insuficient. PCO<sub>2</sub> gap este mare și în situațiile de DC scăzut, de aceea, acest indice ar putea servi drept o țintă complementară ScvO<sub>2</sub> pentru a identifica insuficiența persistentă a răspunsului circulator în fața cerințelor metabolice, chiar și atunci când este atinsă o ScvO<sub>2</sub> ≥ 71% [22,23]. PCO<sub>2</sub> gap depinde de fluxul sanguin tisular, relația fiind invers-proportională. Această relație este susținută de studii umane efectuate în condiții de șoc cardiac și oprire cardiacă dar și șoc septic atât uman cât și experimental. PCO<sub>2</sub> gap a trezit, astfel, interesul clinic ca un marker de perfuzie tisulară în cadrul stărilor de șoc, deși, unele studii au pus la îndoială valoarea sa de prognostic [22,23].

La bolnavii cu MODS, incluși în studiu, PCO<sub>2</sub> gap crescută s-a determinat la 387 (89,8%) pacienți. Menționăm, că s-a depistat o diferență relevantă a frecvenței acestui indice în loturile de studiu: la pacienții cu MODS non-septic PCO<sub>2</sub> gap a fost crescută la 57 (65,52%) bolnavi, iar la cei de origine septică la 330 (95,8%) bolnavi, proces determinat de existența la pacienții cu MODS septic a șunturilor arterio-venoase. Indicii menționați demonstrează prezența dereglărilor severe în cascada metabolismului oxigenului la etapa microcirculatorie, aspect confirmat și de valorile relativ crescute a oxigenului și bioxidului de carbon în sângele venos. Acest fenomen stă la originea carenței energetice de natură microcirculatorie (hipoergoză stagnantă).

Dintre cei 433 pacienți cu MODS, incluși în studiu, la 389 (89,84%) bolnavi s-au înregistrat niveluri crescute în sânge ale acidului lactic, dintre care la 183 (47,0%) pacienți lactatacidemie moderată, la 147 (37,8%) bolnavi severă și la 59 (15,2%) pacienți lactatacidemie critică. La bolnavii cu MODS de origine septică lactatacidemia a avut o frecvență relevantă mai mare (95,08%) decât la pacienții cu MODS de origine non - septică (68,97%). Hipoxia tisulară depistată la bolnavii incluși în studiu prin aprecierea ScvO<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub> gap, corelează cu frecvența și valorile lactatacidozei la acești bolnavi – fenomen care argumentează scăderea perfuziei tisulare.

Determinanta oxigenului ( $DO_2$ ), indice care reflectă cantitatea și viteza de transport a oxigenului de către sângele arterial spre țesuturi la bolnavii cu MODS poate fi crescută din cauza mai multor fenomene: stare hiperdinamică a circulației sanguine, creșterea DC, hipoventilație, hipoxie. De asemenea,  $DO_2$  poate fi scăzută din cauza hiperdinamiei sistemului cardiovascular, diminuarea DC, hiperventilației, hipotermiei, sindromului anemic, hipoxiei, presiuni neadecvate în conturul respirator, insuficienței cardiovasculare.

La bolnavii cu MODS de origine non-septică valorile  $DO_2$  au fost diminuate la 77 (88,51%) pacienți, dintre care la 32 (36,78%) pacienți sub valorile punctului critic ( $\leq 250$  ml/min). Valori critice ale  $DO_2$  sub 250 ml/min sau determinat doar la pacienții în faza II și faza III: respectiv la 18 (69,0%) și 14 (9,33%) pacienți.

La bolnavii cu MODS de origine septică valorile  $DO_2$  sub 640 ml/min au fost la 287 (85,84%) pacienți. În faza I  $DO_2$  a fost scăzut la 53 (51,96%) pacienți și nici la un bolnav nu a ajuns la nivelul critic. În faza II  $DO_2$  a fost scăzut sub valori normale la toți pacienții, dintre care la 110 pacienți (66,27 %) sub valori critice. În faza III a MODS-ului la majoritatea bolnavilor  $DO_2$  a avut valori sub punctul critic ( $\leq 250$  ml/min).

Veriga hemodinamică în cascada oxigenului este caracterizată nu doar de  $DO_2$  dar și de valorile  $VO_2$ , indice care caracterizează etapa finală a asigurării țesuturilor cu  $O_2$  pentru întreținerea metabolismului energetic. Valorile  $VO_2$  servesc drept indice de bază pentru calcularea cantității de ATP produsă în celula pacientului. La bolnavii cu MODS, precum s-a accentuat mai sus, sunt prezente multiple cauze care induc creșterea  $VO_2$  (hipermetabolismul, hipertermia, încălzirea forțată a pacientului în perioada perioperatorie, hipoxemia, stările septică) și grupul de fenomene care diminuează  $VO_2$  (hipometabolismul, hipotermia, hiperdinamica, centralizarea hemodinamicii, hipervolemia, hiperoxia, insuficiența cardiovasculară etc.).

Valori crescute ale  $VO_2$  s-au determinat la 82 (18,94%) bolnavii cu MODS: dintre care la 22 (25,29%) pacienți de origine non-septică și la 60 (17,34%) bolnavi de origine septică. Consumul crescut de  $O_2$  la acești pacienți a fost argumentat prin prezența sindromului hipermetabolic (hipertermie, hiperuremie, hipercretinemie etc.). Valori diminuate ale  $VO_2$  s-au înregistrat la 309 (71,36%) bolnavi: dintre care la 170 (56,96%) pacienți valorile au fost între 180 și 100 ml/min și la 133 (43,04%) bolnavi valori critice sub 100 ml/min. La 42 (9,7%) pacienți s-au

determinat valori normale, ulterior la acești bolnavi valorile fiind în descreștere.

Valorile  $VO_2$  la bolnavii cu MODS non-septic au fost variate: valori crescute s-au determinat la 22 (25,9%) pacienți, valori normale la 10 (11,49%) bolnavi și la 55 (63,22%) pacienți - valori scăzute. Menționăm, că valorile normale și crescute s-au înregistrat doar la pacienți în faza I a MODS-ului non-septic. În faza II a MODS-ului non-septic s-au determinat doar valori scăzute, dintre care valori critice la 9 (30,0%) pacienți. În faza III s-a constatat la majoritatea pacienților (80,0%) valori critice ( $\leq 100$  ml/min) ale  $VO_2$ .

Valorile  $VO_2$  la bolnavii cu MODS septic au fost mai spectaculoase: valori crescute s-au determinat doar la 60 (17,34%) pacienți, iar valori normale doar la 32 (9,25%) pacienți și la 254 (73,41%) pacienți valori scăzute. Deasemenea, valori normale și crescute s-au înregistrat doar la pacienți în faza I a MODS-ului septic. În faza II s-au înregistrat valori scăzute, dintre care la 52 (31,33%) bolnavi valori critice. În faza III valori critice ale  $VO_2$  s-a constatat la un număr impunător de pacienți (76,92%).

Corelarea dintre aportul și consumul de oxigen are unele particularități: când valorile  $VO_2$  sunt normale, acest indice nu depinde de valorile  $DO_2$  până când ultimul nu atinge valori critice, doar din acest moment apare o dependență  $VO_2/DO_2$ . Corelarea patologică  $VO_2/DO_2$  apare doar la valorile  $DO_2$  mai mari decât cele critice.

Consumul oxigenului de către țesuturi, în condiții de confort, nu depinde de valoarea  $DO_2$ , deoarece  $VO_2$  se modifică doar la valorile  $DO_2$  sub punctul critic. Acest postulat este discutabil la pacienții cu MODS, deoarece chiar și un aport adecvat de  $O_2$  către țesut la această categorie de bolnavi nu poate să asigure un metabolism adecvat al  $O_2$ . La pacienții cu MODS persistă mai multe fenomene patologice la nivel de microcirculație și celulă care crează condiții dificile sau imposibile de desfășurare normală a metabolismului energetic intracelular (șuntul vascular, hipotermia) care, în final, provoacă dezoxia celulară și mitocondrială [22,23]. În acest context noi am determinat valorile  $DO_2$  și ulterior le-am comparat cu valorile  $VO_2$ . La pacienții cu MODS scăderea consumului de  $O_2$  are loc și pe fundalul valorilor  $DO_2$  care cu mult depășesc clasicul punct critic. La diminuarea  $DO_2$  sub nivelul critic, unul din mecanismele compensatorii este creșterea coeficientului de extracție a  $O_2$ . Studiul nostru a demonstrat că doar la bolnavii în fazele I și II a MODS - ului se confirmă această legitate. La pacienții în faza III a MODS-ului, coeficientul de extracție are valori sub normă chiar și atunci când valorile  $DO_2$  sunt sub nivelul critic.

*Perturbări ale metabolismului energetic în vena tisulară a cascadei oxigenului la bolnavii cu MODS.* Geneza energiei în organismul uman implică 4 etape. Prima etapă se desfășoară în tractul digestiv (compartimentul precelular) unde are loc scindarea hidroelectrolitică a polimerilor cu o valoare energetică mică, deoarece în rezultatul acestui proces se eliberează doar 0,1% din toată energia și doar în formă de căldură. Următoarele 3 etape se desfășoară în compartimentul celular. A II-a etapă, conversia monomerilor în molecule mici (acid piruvic și acetil CoA), are loc în citoplasmă, în această etapă se eliberează 1/3 din energia totală, din care 60% este disipată sub formă de căldură. A III-a etapă reprezintă ciclul acizilor tricarbolicici (Ciclul Krebs) în care ca rezultat al oxidării acetil-CoA și a altor substraturi, prin deshidratare și decarboxilare se produce eliberarea H<sup>+</sup> și a CO<sub>2</sub>. La această etapă energie nu se produce. A IV-a etapă este fosforilarea oxidativă, datorită acestui proces, energia atomilor de hidrogen, prin reacții succesive de oxido-reduce-re la nivelul lanțului respirator, este stocată în lanțurile macroergice ale ATP-ului și a altor compuși fosforici (uridină, guanină, citidintrifosfat). La această etapă se produce 90% din energia totală. Ținând cont de analogia efectuată de mulți autori între MODS și sindromul hipermetabolic persistent, multitudinea de fenomene care produc dezastrul în metabolismul energetic, mai ales la nivel de mitocondru și importanța depistării perturbărilor la acest nivel au o semnificație decisivă în salvarea pacientului critic. În complexitatea măsurilor de terapie intensivă, un rol important, deseori și determinant, revine atât măsurilor de ameliorare a aportului de O<sub>2</sub> către celulă, cât și cedării condițiilor optimale de desfășurare a glicolizei și fenomenelor de ergogeneză la nivel de mitocondru, deoarece peste 90% de energie este generată la nivel de celulă, din care 60-70% de mitocondru [16,18,19,22,23].

Cantitatea de ATP produsă prin metabolizarea oxigenului la pacienții cu MODS a fost variată: valori crescute de producere ale ATP peste 55 kg/24h s-au constatat la 82 (18,94%) pacienți (la un consum de O<sub>2</sub> de peste 300 ml/min în organism se produce 300 ml/min x 60 min x 24 h x 13,5 : 100 ml : 1000 = 54,32 kg/24h), valori normale la 42 (9,7%) bolnavi și valori scăzute la 309 (79,36%) pacienți. Menționăm, că printre bolnavii cu producere scăzută de ATP la 133 (43,04%) pacienți valorile au deținut un nivel critic sub 20 kg/24h, deoarece la bolnavii cu MODS cu un consum mai mic 100 ml/min cantitatea produsă de ATP va fi sub valorire 19,44 kg ATP/24h (100 ml/

min x 60 min x 24h x 13,5 : 100 : 1000=19,44 kg ATP/24h).

La bolnavii cu MODS de origine non-septică valori crescute de producere a ATP peste 55 kg/24h s-au determinat la 22 (25,99%) pacienți, valori normale (36-55 kg/24h) la 10 (11,49%) bolnavi și valori diminuate la 55 (63,22%) pacienți, dintre care valori critice sub 20 kg/4h la 21(38,18%) bolnavi.

Dintre cei 346 bolnavi cu MODS septic, 60 (17,34%) pacienți se aflau în stare hipermetabolică, deținând valori crescute de producer de ATP peste 55 kg/24h. În acest lot valori scăzute de producere a ATP s-au înregistrat la 254 (73,41%) pacienți și sub valori de 20 kg/24h la 112 (44,09%) pacienți.

Analizând valorile cantității de ATP produsă la metabolizarea oxigenului la pacienții cu MODS în dependență de faza sindromului am constatat că în faza I a MODS-ului s-au înregistrat valori crescute de producere a ATP peste 55 kg/24h la 22 (5,38%) pacienți cu MODS de origine non-septică și la 60 (58,8%) bolnavi cu MODS septic, fenomen argumentat prin prezența sindromului hipermetabolic. Scăderea producerii de ATP sub 35 kg/24h s-a constatat la 10 (23,81%) pacienți cu MODS de origine non-septică și la 10 (9,81%) pacienți cu MODS septic. Valori normale de producere a ATP s-au determinat la 10 (23,81%) pacienți cu MODS de origine non-septică și 32 (31,37%) bolnavi cu MODS septic, ulterior la acești bolnavi stabilindu-se o scădere a producerii de ATP, majoritatea bolnavilor evaluând în următoarele faze ale sindromului. În faza II a sindromului în ambele loturi de studiu s-au determinat doar scăderea producerii de ATP: în Lotul I la 21 (70,0%) pacienți indicii de producere de ATP au avut valori mai mici de 35 kg/24h și la 9 (30.0%) bolnavi mai mici de 20 kg/24h. În faza III a MODS-ului, deasemenea s-au constatat doar valori scăzute de producere a ATP: în Lotul I la 3 (20%) bolnavi valorile producerii ATP au fost mai mici de 35 kg/24h și la 12 (80%) pacienți mai mici de 20 kg/24h de ATP în Lotul II la 18 (23,08%) pacienți valorile producerii de ATP au fost sub 35 kg/24h și la 60 (76,92%) bolnavi mai mici de 20 kg/24h de ATP.

### Concluzii

1. La debutul MODS-ului (faza I) la toți pacienții se determină diverse forme solitare de hipoxie, dar fără atingerea valorilor critice ale DO<sub>2</sub> și VO<sub>2</sub>. În fazele avansate ale acestui sindrom se instalează o hipoxie globală severă, caracterizată prin multiple perturbări la toate etapele cascadei metabolismului oxigenului.

2. Metabolismul energetic la toți pacienții cu MODS, evoluează în două etape: I etapă (faza I a MODS-ului), se caracterizează prin creșterea VO<sub>2</sub> și

a cantităților de ATP produse cu prezența la pacienți a semnelor clinice și paraclinice caracteristice unei stări hipermetabolice; a II etapă (fazele II și III a sindromului), se caracterizează printr-o carență energetică profundă, determinată de diminuarea cantității de ATP produse, fenomen cauzat de hipoxia globală cu prezența la bolnavi a simptomelor și sindroamelor clinice și paraclinice caracteristice unei stări hipometabolice.

3. Etapa respiratorie se caracterizează prin prezența tuturor formelor de hipoxie, cea mai frecventă fiind hipoxia mixtă care s-a înregistrat la 39,51% la pacienți cu MODS non-septic și la 72,25% bolnavi cu MODS septic.

4. La toți bolnavii cu MODS, indiferent de cauza declanșatorie, se determină o hipoxie hemică manifestată prin scăderea relevantă a  $\text{CaO}_2$ . Hipoergoza cauzată de hipoxia hemică este provocată, în majoritatea cazurilor, de cantitatea joasă a hemoglobinei în sânge, deoarece, la pacienții cu sindrom anemic hipoxemia hemică severă s-a determinat de 3.2 ori mai frecvent, decât în lipsa lui.

#### Bibliografie

- Baudouin SV, Saunders D, Tiangyou W, Elson JL, Poynter J, Pyle A, Keers S, Turnbull DM, Howell N, Chinery PF. *Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study*. *Lancet*. 2005;366:2118–2121. [PubMed]
- Brealey D., Brand M., Hargreaves I., Heales S., Land J. R., Smolenski, Davies N.A., Cooper C.E., Singer M.. *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. *Lancet*, 360 (2002), pp. 219–223.
- Brealey D., Karyampudi S., Jacques T.S., Novelli M., Stidwill R., Taylor V., Smolenski R.T., Singer M.. *Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286 (2004), pp. 491–497.
- Berg S., Sappington P.L., Guzik L.J., Delude R.L., Fink M.P. *Proinflammatory cytokines increase the rate of glycolysis and adenosine-5'-triphosphate turnover in cultured rat enterocytes*. *Crit. Care Med.*, 31 (2003), pp. 1203–1212.
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. *Lancet*. 2002;360:219–223.
- Crouser E.D. *Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome*. *Mitochondrion*, 4 (2004), pp. 729–741.
- Carré J. E. ; Singer M. *Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. Volume 1777, Issues 7–8, July–August 2008, Pages 763–77.
- Fredriksson K, Tjader I, Keller P, Petrovic N, Ahlman B, Scheele C, Wernerman J, Timmons JA, Rooyackers O. *Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in ICU patients suffering from sepsis induced multiple organ failure*. *PLoS One*. 2008;3:e3686. [PMC free article] [PubMed]
- Fredriksson K., Hammarqvist F., Strigård K., Hultenby K., Ljungqvist O., Wernerman J., Rooyackers O. *Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 291 (2006), pp. 1044–1050.
- Harrois A, Huet O, Duranteau J. *Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness*. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Apr. 22(2):143-9. [Medline].
- Hüttemann M, Helling S, Sanderson TH, Sinkler C, Samavati L, Mahapatra G, Varughese A, Lu G, Liu J, Ramzan R, Vogt S, Grossman LI, Doan JW, Marcus K, Lee I. *Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation*. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817:598–609. [PMC free article] [PubMed]
- Helling S, Hüttemann M, Ramzan R, Kim SH, Lee I, Muller T, Langenfeld E, Meyer HE, Kadenbach B, Vogt S, Marcus K. *Multiple phosphorylations of cytochrome c oxidase and their functions*. *Proteomics*. 2012;12:950–959. [PMC free article] [PubMed]
- Kreymann G., Grosser S., Buggisch P., Gottschall C., Matthaei S., Greten H. *Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock*. *Crit. Care Med.*, 21 (1993), pp. 1012–1019
- Michie H.R. *Metabolism of sepsis and multiple organ failure*. *World J. Surgery*, 20 (1996), pp. 460–464.
- Nicholls D.. *Mitochondrial bioenergetics, aging, and aging-related disease*. Science of aging knowledge environment: SAGE KE, 2002 (2002).
- Nebout S., Pirracchio R. *Should We Monitor ScVO<sub>2</sub> in Critically Ill Patients?* *Cardiology Research and Practice*, 2012, article ID 370697, 7 page
- Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS. *Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis*. *Crit Care Clin*. 2010;26:567–575.
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., et al. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N Eng J Med* 2001, 345:1368–1377.
- Rady MY., Rivers EP., Martin GB., Smithline H. et al. *Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock*. *Am J Emerg Med*. 1992 Nov; 10(6):538–41.
- Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, Gorrasi J, Borotto E, Porta F, Takala J, Bracht H, Shaw S, Lepper PM, Jakob SM. *Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:846–859.
- Singer M., Santis V. De, Vitale D., effcoate W. J. *Multiorgan failure is an adaptive endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation*. *Lancet*, 364 (2004), pp. 545–548.
- Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S: *Venoarte-*



rial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*, 2000, Oct; 89(4):1317-21.

23. Vallée F., Vallet B., Mathe O., Parraguette J.,

Mari A., et al. *Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?* *Intensive Care Med* 2008, **34**:2218-2225.