

MATERIAL DIDACTIC

SEPSISUL CHIRURGICAL

Constantin Țâbârnă, academician, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF
„Nicolae Testemițanu”

Motivație: Sepsisul chirurgical rămâne a fi una din principalele cauze ale letalității pacienților chirurgicali. În USA în fiecare an sunt înregistrate circa 500 mii cazuri de sepsis. În Franța frecvența sepsisului constituie 6 cazuri la 1000 de bolnavi spitalizați în secțiile de chirurgie și 119 la 1000 spitalizați în secțiile de terapie intensivă. Cheltuielile medii pentru tratarea și reabilitarea unui caz de sepsis în țările Uniunii Europene pe anul trecut au constituit aproximativ 75 mii euro, iar în USA 150 mii \$. Conform datelor proiectului *Protect* (inițiat în 1999), care include 89 de centre medicale din 26 de țări, letalitatea determinată de sepsis pe parcursul ultimilor 75 de ani a scăzut doar cu 20% și la începutul mileniului trei constituie circa 40%. Aceasta plasează sepsisul pe locul 13 în structura mortalității generale a populației.

Cu toate îmbunătățirile aduse îngrijirilor paleative, mortalitatea spitalicească prin stări septicice și șoc septic (30% și, respectiv, peste 60%) nu s-a modificat mult în ultimele decenii.

Istoric. În cărțile lui Hippocrates găsim descrierea sepsisului ca o descompunere biologică, caracterizată printr-un proces de putrefacție, care produce miros urât. Noțiunea de *septicemie* a fost propusă în 1847 de către Piorry, termenul provine de la grecescul „sepo” – putrefacție. În 1845 Virchow propune termenul de „piemie” pentru o formă supurativă de septicemie cu focare purulente de diverse localizări. Pasteur a precizat că sepsisul este provocat de bacterii aerobe și anaerobe, iar în sânge în septicemii este prezent agentul patogen.

Definiție. Pe parcursul ultimilor 20 de ani noțiunea de *infecție generalizată* a suportat mai multe schimbări, care au avut ca scop standardizarea definițiilor. În august 1991 la Conferința de Consens a Colegiului American al Pulmonologilor (ACCP) și a Societății SCCM, sub conducerea prof. R. Bone, au fost adoptate următoarele definiții:

- **Infecție** – fenomen clinico-microbiologic care se caracterizează printr-o reacție inflamatorie locală ori generalizată ca răspuns la prezența microorganismelor patogene în țesuturile biologice ale macroorganismului.

- **Bacteriemie** – prezența permanentă ori tranzitorie a bacteriilor în sânge.

- **Sindromul Răspunsului Inflamator Sistemic (SIRS)** – reacție inflamatorie universală ca răspuns la un excitant extrem: traumatism, invazie microbială, pancreatită, combustie etc. Substratul clinic se manifestă prin 2 sau mai multe din următoarele criterii:

- temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ sau $< 36^{\circ}\text{C}$;
- frecvența contracțiilor cardiace $> 90/\text{min}$;
- frecvența respirației $> 20/\text{min}$ sau $p_a\text{CO}_2 < 32$ (< 413 kPa);
- leucocitoza $> 12000/\text{mm}^3$, $< 4000/\text{mm}^3$ sau $> 10\%$ forme imature.

- **Sepsis** – sindromul de răspuns inflamator sistemic în prezența unui focar evident de infecție.

- Sepsis grav (sepsis-sindrom) – sepsisul complicat cu insuficiența multiplă de organe (MOFS).

- Șoc septic – sepsis grav complicat cu o instabilitate a hemodinamicii manifestată prin hipotonie refractară.

Raportul dintre bacteriemie, sepsis și SIRS

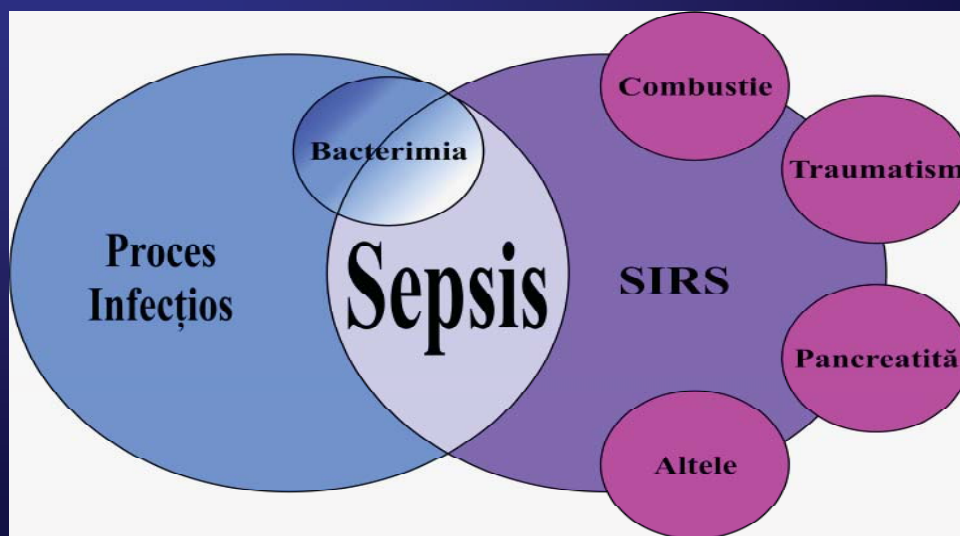


Fig. 1. Raportul dintre bacteriemie, sepsis și SIRS

Etiologie. Totalitatea microorganismelor virulente ori condiționat virulente invadează macroorganismul fie din sursă exogenă, fie endogenă.

Tabelul 1

Microorganismele cauzale în sepsis

Tipul microbului	Mai frecvent întâlniți în sepsisul chirurgical
Coci gram-pozitivi aerobi	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus β-haemolyticus</i> Grupa D streptococilor <i>Enterococcus</i> – <i>Str. faecalis</i> și <i>Str. faecium</i> , <i>Str. viridans</i> , <i>Str. pneumoniae</i>
Coci gram-pozitivi anaerobi	<i>Peptococcus</i> și <i>Peptostreptococcus</i>
Coci gram-negativi aerobi	<i>N. meningitidis</i> <i>N. gonorrhoeae</i>
Coci gram-negativi anaerobi	<i>Veillonella alcaliscens</i>
Bacili gram-pozitivi aerobi	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Bacillus anthracis</i>
Bacili gram-pozitivi anaerobi	<i>Clostridia</i> <i>Propionibacterium</i>
Bacili gram-negativi aerobi sau facultativi	<i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.morgagni</i>
Bacili gram-negativi anaerobi	<i>Fusobacterium</i> <i>Bacteroides</i> : <i>B. fragilis</i> și <i>B. melaninogenicus</i>

Patogeneză. Este evident că nu orice invazie microbiană evoluează în sepsis. Pentru declanșarea sepsisului este necesar ca bariera biologică să fie penetrabilă pentru agresiunea microbiană.

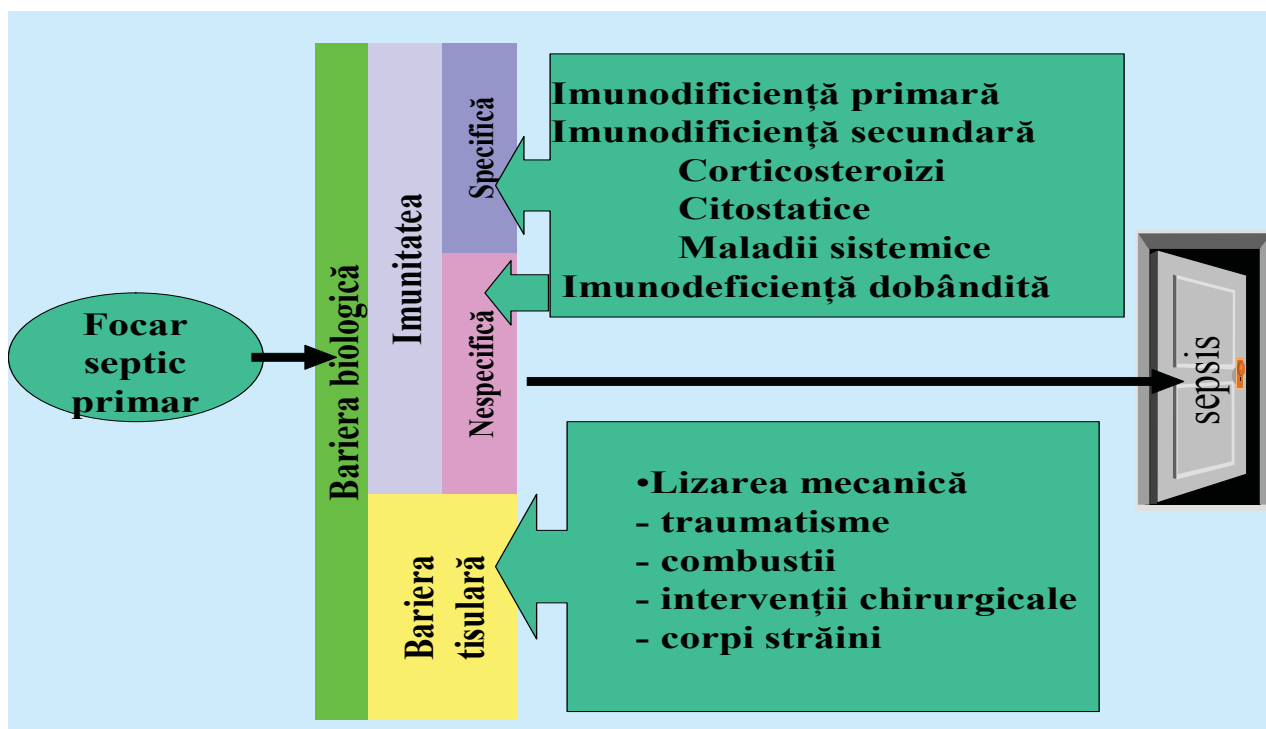


Fig. 2. Schema de generalizare a infecției chirurgicale

Actualmente, patogeneza sepsisului este privită prin prisma răspunsului sistemic către prezența infecției generalizate, mediat prin citokinemie.

Citokinele reprezintă metaboliți proteici ai celulelor imunocompetente activate, care determină interacțiunea intercelulară.

Cele mai studiate citokine sunt: $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 și interferonul- γ (IFN- γ).

Citokinele și mecanismele de acțiune:

➤ $TNF\alpha$ – influențează neutrofilii, monocitele, limfocitele, eozinofilele. Crește activitatea procoagulantă la suprafața celulei endoteliale și crește permeabilitatea vasculară; induce glicoliza anaerobă în țesuturile somatice; crește lipoliza celulară. Secreția acută exagerată de TNF poate fi responsabilă de colapsul cardiovascular, șocul septic, acidoza lactică întâlnite în infecțiile umane severe.

➤ IL-1 – efectele acestei citokine sunt similare cu cele ale TNF în ceea ce privește activitățile imunologice (eliberarea rapidă a granulocitelor din măduva osoasă și promovarea migrării granulocitelor spre locul inflamației; sinteza prelungită a IL-1 produce sindromul clinic de cașexie întâlnit în infecțiile severe cu evoluție îndelungată).

➤ IL-2 – este predominant un imunostimulator: induce proliferarea celulelor-T și crește efectele citotoxice ale acestora. Doze mari de IL-2 induc hipotensia, febra, creșterea permeabilității vasculare.

➤ IL-6 – are două acțiuni biologice demonstrate:

a. imunostimulatorie – prin creșterea diferențierii limfocitelor, stimularea proliferării celulelor-B și producției imunoglobulinelor de către aceste celule, activarea celulelor-T;

b. creșterea producerii proteinelor de fază acută – proteina C-reactivă, amiloidul seric A, fibrinogenul, haptoglobulina, α_1 -antitripsina și α_1 -antichimotripsina.

IL-6 este un pirogen endogen cu acțiune prin producerea prostaglandinelor.

➤ IL-8 – este hemotactic pentru neutrofile și limfocite. Induce infiltrația țesuturilor. Inhibă adeziunea între leucocite și endoteliu.

➤ IL-10 – una din principalele citokine antiinflamatorii.

➤ IFN- γ – crește activitatea de killer a monocitelor circulante și macrofagilor tisulari, produce febră, mialgii, hipertrigliceridemie și disfuncție hepatică.

Citokinele au un mecanism de acțiune autocatalitic (principiul de estafetă – acțiunea citokinelor asupra celulei imunocompetente declanșează sinteza de noi citokine – cascadă citokinică).

Sunt descrise următoarele stadii ale sepsisului:

Stadiul I – reacția locală. (Eliberarea citokinelor în focarul primar).

Stadiul II – răspunsul sistemic inițial. (Pătrunderea unei cantități limitate de citokine în circuitul sistemic).

Stadiul III – inflamație sistemică masivă.

Trebuie de menționat că în patogeneza sepsisului apare nu numai o hiperproducere a citokinelor, ci sunt activate toate sistemele reglatoare cum ar fi sistemul apoptozei, de coagulare, expulzării hormonale – se declanșează un fel de „haos mediator”. Această reacție devine autonomă, necontrolabilă, puțin dependentă de factorul declanșator.

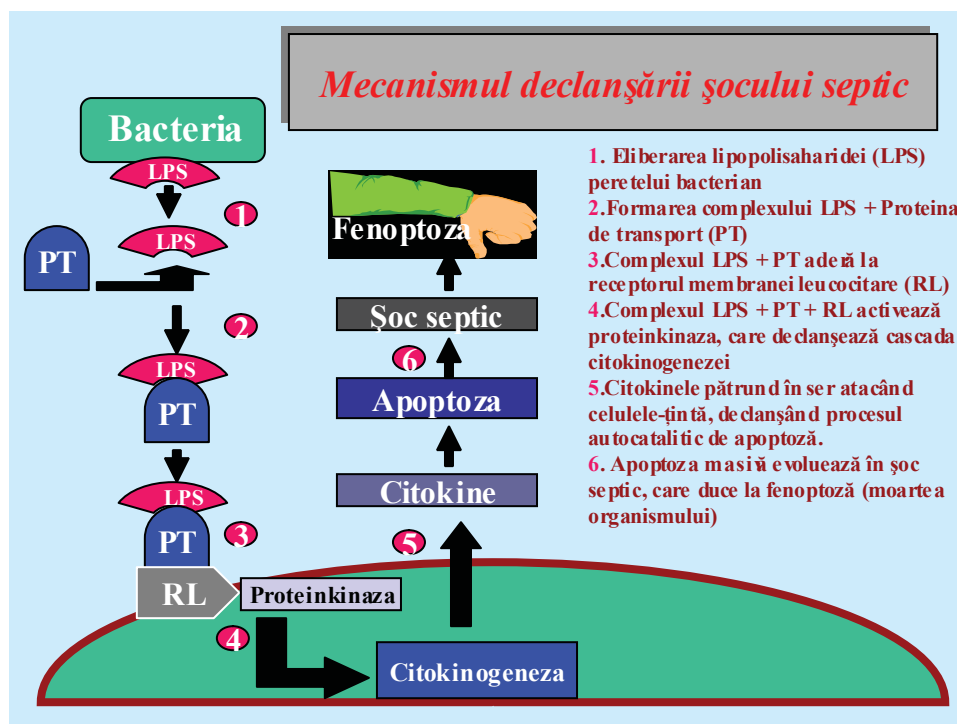


Fig. 3. Mecanismul declanșării șocului septic

Clasificările sepsisului chirurgical.

După principiul etiologic:

- sepsis gram-pozitiv;
- sepsis gram-negativ.

După localizarea focarului primar:

- sepsis chirurgical;
- sepsis odontogen;
- sepsis otogen;
- sepsis obstetrical;
- sepsis urologic etc.

După gravitatea tabloului clinic:

- gravitate medie;

- grav;
- foarte grav.

După evoluția clinică:

- fulminant (1-2 zile);
- acut (5-7 zile);
- subacut (7-14 zile);
- cronic.

Manifestări clinice. În tabloul clinic sunt prezentate următoarele simptome de septicemie.

Tabelul 2

Simptomatologia clinică a septicemiei și frecvența acesteia

<i>Semne clinice</i>	<i>Frecvență (%)</i>	<i>Indici de laborator</i>	<i>Frecvență</i>
Febră	88	Hiperbilirubinemie	65
Frisoane	75	Anemie hipocromă	82
Tahicardie	100	Accelerarea VSH	100
Tahipnoe	100	Creșterea γ -globulinelor	88
Dereglarea conștiinței	45	Leucocitoză cu deviere spre stânga	90
Hepatomegalie	56	Leucopenie	45
Splenomegalie	65	Dereglări electrolitice	85
Oligurie	35	Uremie	72
Hipotonie	40	Hipoproteinemie	95

Tratament:

Prioritățile tratamentului chirurgical:

1. Sanarea simultană a tuturor focarelor septice.
2. Drenarea activă a cavităților restante.
3. Plastia în termene optime (cât mai rapid posibil) a plăgilor asanate.

Metodele prioritare ale terapiei intensive în sepsisul chirurgical:

1. Antibioterapia.
2. Terapia infuzională.
3. Suportul respirator.
4. Restabilirea perfuziei organice și tisulare adecvate.
5. Suport nutritiv adecvat.

Metodele auxiliare ale terapiei intensive în sepsisul chirurgical:

1. Detoxicarea extracorporală.
2. Administrarea corticosteroizilor.
3. Administrarea imunomodulatorilor.
4. Administrarea inhibitorilor radicalilor liberi.

Strategia antibioterapiei în infecția chirurgicală generalizată este determinată de:

- probabilitatea asociației microbiene cauzale;
- sensibilitatea microorganismelor la antibioterapie;
- gradul de afectare a homeostazei macroorganismului;
- starea funcțională a sistemelor de epurare (rinichi, ficat, pulmoni etc.);
- farmacocinetica preparatelor utilizate în antibioterapie;
- pronosticul schimbării schemei antibioterapie;
- raționalitatea raportului cost/efect.

Antibioterapia de „acoperire bacteriologică”, în conformitate cu postulatele înaintate de către K. Hell (1991), prevede:

1. Spectru larg de acțiune antimicrobiană.
2. Efect bactericid obligatoriu.
3. Eficacitate înaltă, confirmată clinic.
4. Lipsa prejudiciilor pentru macroorganism la utilizare de lungă durată.
5. Posibilitatea administrării pe cale parenterală.

Obiectivul terapiei infuzionale:

1. Restabilirea și menținerea perfuziei adecvate a țesuturilor.
2. Corecția dereglărilor homeostatice.
3. Micșorarea concentrației toxinelor și a mediatorilor proinflamatorii.

Metodele detoxicației extracorporale:

1. Hemofiltrația prelungită.
2. Hemosorbția.
3. Limfosorbția.
4. Plasmoforeza discretă.
5. Iradierea ultravioletă a sângelui.
6. Ozonarea sângelui.
7. Hiperbarooxigenarea.

Cât privește direcțiile noi experimentale de tratament al sepsisului, îndreptate spre blocada și legarea toxinelor bacteriilor, citokinelor și a altor mediatori proinflamatorii, nu sunt relatate deocamdată date convingătoare cu referire la influența lor efectivă asupra letalității în cazul sepsisului. Este vorba nu numai de faptul că reacția inflamatorie humorală datorită competenței și direcționării sale multiple, a lăbilității sale seamănă cu o șaradă chinezească. Sepsisul este un proces mult mai complex și dificil de perceput decât suma simplă a componentelor lui. Structura calitativă a componentei cascadei mediatorice cunoscute la moment pare a fi doar partea supraacvatică a aisbergului, „sub apă” rămânând multe necunoscute. Polimorfismul genetic al citokinogenezei, dependența lui de specia microorganismului nu oferă un marker bine determinat pentru o influențare curativă țintită la nivelul mediatorilor.

Notă: la alcătuirea acestui studiu și-au adus contribuția Oleg Crudu, dr. în medicină, Gheorghe Anghelici, dr. h. în medicină, Gheorghe Strajesco, dr. în medicină.

Bibliografie selectivă

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. *Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Chest 1992; 101:1644–55.
2. Dellinger R. P. *Current Therapy for sepsis.* Infect Dis Clin N Am 1999;13(2):495–509.
3. Extermann M, Regamey C, Humair L et al. *Initial treatment of sepsis in non-neutropenic patients: ceftazidime alone vs «best guess» combined antibiotic therapy.* Chemotherapy 1995; 41: 306-15.
4. Hoeffel D. P., Hinrichts S. H., Garvin K. L., *Molekular diagnostics for the detection of musculoskeletal infection.* Clin Orthopaed Red Res 1999;360:37–47.
5. Hotineanu V., *Chirurgie. curs selectiv*, Chișinău 2002.
6. Marik P. E., Varon J., *Sepsis. Ch. 189b in intensiv care medicine.* Eds. R. S. Irvin et al. Philadelphia 1999;2031–47.
7. Michie H. R., Wilmore D. W., *Sepsis, signal and surgical sequel.* Arch Surg 1990;125:531–6.
8. Mouton Y., Debosscker Y., Bazin C. et al., *Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin vs cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units.* Presse Med 1990; 19: 607-12.
9. Sanderesan R., Sheagren J. N., *Current understanding and treatment of sepsis.* Infect Med 1995; 274, 12(6):261–8.

10. Shanson D. C., *Blood culture technique: current controversies*. J Antimic Chem 1990; 25 (Suppl):17–29.
11. *Sulperazon (cefoperazone/sulbactam): synopsis of the Japanese experience*. Pfizer data file.
12. Wheeler A. P., Bernard G. A., *Treating patients with severe sepsis*. N Engl J Med 1999; 340(3):207–14.
13. Wolf S. M., *Monoclonal antibodies and the treatment of gram-negative bacteremia and shock*. New Engl J Med 1991;324(7):486–8.
14. Гельфанд Е.Б., *Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии*: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 199.
15. *Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей*. Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. М., 1990.
16. Светухин А. М. *Клиника, диагностика и лечение хирургического сепсиса*. Автореф. дис. докт. мед. наук М., 1989.

Rezumat

În articol sunt expuse aspectele contemporane în etiologia, patogeniza și tratamentul chirurgical al sepsisului chirurgical. Este prezentată prognoza evoluției acestei patologii în dependență de gravitate și forma focarului chirurgical.

Summary

The article is exposed to contemporary issues in etiology, pathogenesis and surgical treatment of Surgical Sepsis. It presented the forecast evolution pathologies depending on the severity and surgical outbreak.