

## FACTORII DE RISC ÎN DEZVOLTAREA SINDROMULUI DISFUNCȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ

Alexandru Botizatu – asist. univ., șef departament ATI, doctorand,  
USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 2,  
IMSP Spitalul Clinic Republican  
*alexandru.botizatu@usmf.md, tel. 069979555*

### Rezumat

Sindromul disfuncției multiple de organe (MODS) este important datorită apariției sale frecvente în unitatea de terapie intensivă pediatrică. Odată cu dezvoltarea cardiochirurgiei cu aplicarea circulației extracorporeale (CEC) a devenit evident că prezintă un factor de risc aparte după gravitatea complicațiilor cu disfuncții multiple de organe. Chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală este asociată cu răspuns inflamator sistemic ce poate evolua până la sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) și deces. Copii au un risc crescut de a dezvolta MODS, datorită particularităților legate de CEC precum și imaturității sistemelor de organe.

**Cuvinte-cheie:** chirurgie cardiacă, copii, circulație extracorporeală, sindromul disfuncției multiple de organe

### Summary. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in in pediatric cardiac surgery

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is important because of its frequent occurrence in the pediatric intensive care unit. With the development of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CBP) implementation, it has become obvious that presents a special risk factor for severe complications with multiple organ dysfunction. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with systemic inflammatory response that can progress to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and death. Children are at increased risk of developing MODS due to their immaturity organ systems and about CBP.

**Key words:** cardiac surgery, children, cardio-pulmonary bypass, MODS

### Резюме. Факторы риска в развитии синдрома полиорганной недостаточности в детской кардиохирургии

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) имеет важное значение из-за его частой встречаемости в педиатрическом отделении интенсивной терапии. С применением искусственного кровообращения (ИК) в кардиохирургии стало очевидным, что это представляет особый фактор риска для развития СПОН. Кардиохирургия с искусственным кровообращением связана с системным воспалительным ответом, который может прогрессировать до синдрома полиорганной недостаточности и смерти. Дети подвергаются повышенному риску развития СПОН из-за особенностей, связанных с ИК и незрелых систем органов.

**Ключевые слова:** сердечная хирургия, дети, искусственное кровообращение, полиорганная недостаточность

### Actualitatea temei

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome) reprezintă una din cele mai complexe și provocatoare

re patologii întâlnite în unitățile de terapie intensivă, cu răsunet critic asupra individului, indiferent de sex, vârstă sau rasă, cu evoluție fulminantă a noilor insuficiențe de organe, incidența înaltă a complicațiilor

severe, costuri fabuloase de tratament, frecvente rezultate nefavorabile pe fundalul TI, deces inevitabil fără terapie intensivă.

Un raspuns inflamator necontrolat pare sa joace un rol semnificativ în morbiditatea sau mortalitatea observate la pacienții supuși CEC. Răspunsul inflamator contribuie la patogeniza disfuncției acute în sistemul pulmonar, cardiovascular, neurologic, splanchnic, hematologic și imunitar după o intervenție chirurgicală cardiacă.

Pacienții pediatrici sunt mai sensibili la raspunsul inflamator după CEC din mai multe motive, incluzând cererile metabolice mai mari, vascularizarea pulmonară reactivă și imaturitatea sistemelor de organe cu homeostazia alterată.

Copiii și nou-născuții au deasemenea, un risc crescut din cauza discrepanței uriașe dintre mărimea circuitului CEC și pacient, cu volume a circuitului de perfuzie de la 200% la 300% mai mare decât volumul de sânge circulant al pacientului. În plus, cererea mai mare de metabolizare a sugarilor necesită debite mai mari, nou-născuții fiind perfuzați la rate de până la 200 ml/kg/min. În această ordine de idei, sunt revizuite componentele raspunsului inflamator după CEC cu referire în special la grupa de vârstă pediatrică, inclusiv impactul de vârstă asupra sistemelor de organe. În plus, strategiile actuale de monitorizare, prevenire și tratament a raspunsului inflamator după CEC la copii sunt limitate. Efectele nocive ale CEC și răspunsul inflamator ulterior, sunt urmare a condițiilor extreme întâlnite în timpul suportului extracorporal, inclusiv activarea celulelor în contact cu suprafețele externe ale circuitului extracorporal, stresul mecanic al clampării aortei, ischemia-reperfuzia țesuturilor, hipotensiunea arterială, perfuzia nonpulsatilă, hemodiluția cu anemie relativă, produsele administrării de sânge, administrarea de heparină și protamină, hipotermia<sup>[1,2]</sup>. Rezultatul final al acestui răspuns inflamator complex sunt leziuni endoteliale, extravazările capilare și în final sindrom de disfuncție multiplă de organe.

### Obiectiv

Estimarea factorilor de risc precipitanți de dezvoltare a MODS la copiii operați pe cord în condiții de CEC.

### Material și metode

Retrospectiv au fost evaluați toți copii, cu vârsta de la 0 până la 18 ani, supuși intervenției chirurgicale pe cord în condiții de circulație extracorporală admiși în secția de anestezie și terapie intensivă pentru MCC din cadrul Spitalului Clinic Republican pe perioada anului 2015. La toți pacienții admiși în secția ATI au fost documentate vârsta, masa corporală, diagnosticul chirurgical, durata CEC, durata clampării de aortă,

disfuncția de organe, scorul pMODS<sup>2</sup>, durata ventilației artificiale pulmonare, durata de ședere în secția ATI, indecele de mortalitate.

Pacienții cu MODS au fost identificați analizând următorii parametri: presiunea arterială invazivă, presiunea venoasă centrală, frecvența contracțiilor cardiace, frecvența respiratorie, pulsoximetria periferică, capnografia, indecele inotrop, dezechilibrul acido-bazic și gazos, nivelul de lactat seric, diureza, gradientul de temperatură, scala Glasgow, cantitatea de leucocite, eritrocite, trombocite, fibrinogen, nivelul INR, creatinina serică, ureea serică, bilirubina serică, transaminazemia.

MODS a fost definit ca apariția a 2 și mai multe disfuncții de organe apărute simultan, criteriile aplicate au fost după Goldstein 2005<sup>1</sup>. *Sistemul cardiovascular*: necesitatea în suport ino-vasoactiv sau excesul de baze (BE) >-5, lactatul seric >4 mmol/L, oliguria <0,5 ml/kg/oră, gradientul de temperatură >3. *Sistemul respirator*: PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> <300 în absența cianozei de geneză cardiacă sau afecțiune pulmonară preexistentă sau PaCO<sub>2</sub> > 65 mmHg sau 20 mm Hg peste valoarea inițială a PaCO<sub>2</sub> sau necesitatea de FIO<sub>2</sub> >50% pentru menținerea saturației >92%. *Sistemul Nervos*: Scorul Glasgow <11p sau schimbare acută în statusului mental cu o scădere în Scorul Glasgow >3 puncte de la valoarea inițială. *Sistemul hemostatic*: trombocitele <80,000/mm<sup>3</sup> sau o scădere cu 50% din cea mai înaltă valoare înregistrată din ultimele 3 zile (pentru patologia cronică hematologică/oncologică) sau INR >2, fibrinogenul <2 g/l. *Sistemul renal*: creatinina serică >2 ori peste limita normală de vârstă. *Sistemul hepatic*: bilirubina totală >4 mg/dL (nu se aplică pentru nou-născuți) sau ALT de 2 ori crescut peste limita normală de vârstă. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi: pacienții care au dezvoltat MODS și cei care nu au dezvoltat MODS. Statisticile descriptive sunt prezentate ca media ± SD sau mediana și intervalul. Analizele comparative au fost efectuate cu ajutorul statisticilor  $\chi^2$  pentru datele categorice, testul t-student bilateral nepereche a fost utilizat pentru date continue cu o distribuție normală și testul U Mann-Whitney dacă distribuția a fost anormală. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului statistic (Microsoft, Office Excel 2007, SP3 MSO). Variabilele au fost considerate semnificative la valori P, mai mici de 0.05.

### Rezultate

În perioada 1 ianuarie 2015 și 31 decembrie 2015 au fost admiși 152 pacienți copii operați pe cord în condiții de CEC. Au fost 83(54,6%) sex masculin și 69(45,4%) sex feminin. Vârsta medie a grupului de studiu a constituit 39,3(±7,8) luni, durata în ATI a fost de 3,1(±0,5) zile. Scorul pMODS în prima zi de ad-

mitere în UTI a fost de  $6,6 \pm 0,2$ . MODS a fost identificat la 27(17,7%) dintre pacienții studiați.

Evaluarea factorilor predispozanți.

Vîrsta ( $41,3 \pm 19,9$  versus  $39,1 \pm 8,6$  luni,  $p=0,4$ ) și masa corporală ( $15,3 \pm 5,5$  versus  $15,5 \pm 2,3$  kg,  $p=0,5$ ) nu au avut semnificație statistică între loturi. Scorul preanestezic RACHS-1 a fost mult mai mare în grupul MODS (1,5 [1-3] versus 2,6 [1-4] puncte,  $p<0,0001$ ), deasemena durata CEC ( $132,9 \pm 26,6$  versus  $56,9 \pm 6,5$  minute,  $p<0,0001$ ) și durata clampării aortei ( $94,6 \pm 21,7$  versus  $35,1 \pm 5,5$  minute,  $p<0,0001$ ) au fost semnificativ mai înaltă la pacienții cu MODS (tab. 1).

Tabelul 1

**Comparația între grupele I și II în ceea ce privește factorii predispozanți pentru dezvoltarea MODS**

| Parametrii          | Pacienții cu MODS | Pacienții fără MODS | Valoarea p |
|---------------------|-------------------|---------------------|------------|
| Vârsta (luni)       | $41,3 \pm 19,9$   | $39,1 \pm 8,6$      | 0,4        |
| Masa corporală (kg) | $15,3 \pm 5,5$    | $15,5 \pm 2,3$      | 0,5        |
| Sex (m) %           | 18(66,7)          | 66 (52,8)           | 0,18       |
| RACHS-1 (categoria) | 2,6 (1-4)         | 1,5 (1-3)           | $<0,0001$  |
| CEC (min)           | $132,9 \pm 26,6$  | $56,9 \pm 6,5$      | $<0,0001$  |
| Clamp aorta (min)   | $94,6 \pm 21,7$   | $35,1 \pm 5,5$      | $<0,0001$  |

Evaluarea rezultatelor clinice.

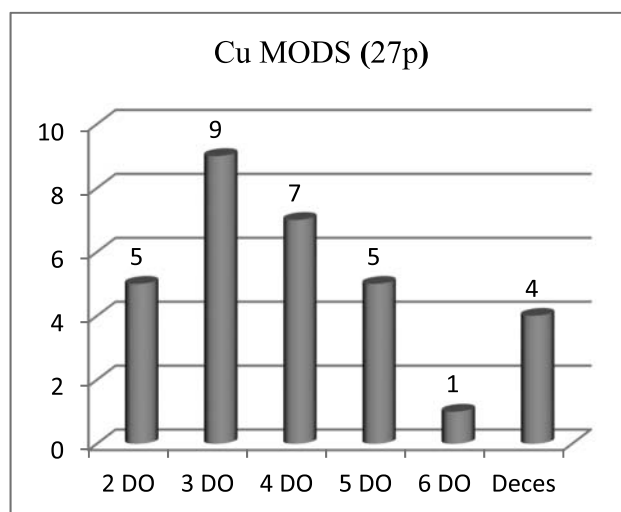
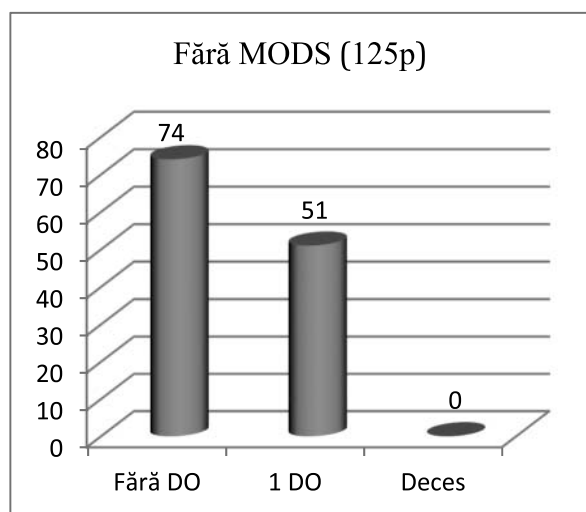
Pacienții din grupul MODS au fost supuși unei perioade mai lungi la ventilație mecanică ( $34,7 \pm 9,5$  versus  $14,2 \pm 1,4$  ore,  $p<0,0001$ ), durata crescută în UTI ( $6,8 \pm 2,4$  versus  $2,2 \pm 0,2$  zile,  $p<0,0001$ ). Numărul de leucocite ( $14,7 \pm 1,6$  versus  $12,2 \pm 0,6 \cdot 10^9/l$ ,  $p=0,0014$ ), trombocite ( $144 \pm 16,7$  versus  $191,2 \pm 9,8 \cdot 10^9/l$ ,  $p<0,0001$ ) nivelul alaninamintransferazei ( $60,4 \pm 17,3$  versus  $25,4 \pm 2,3$  U/l,  $p<0,0001$ ) bilirubinemia

totală ( $17,9 \pm 4,3$  versus  $13,7 \pm 1,6$  mcmol/l,  $p=0,019$ ) urea serică ( $4,5 \pm 0,9$  versus  $3,3 \pm 0,2$  mcmol/l,  $p=0,00011$ ) creatinemia ( $53,6 \pm 9,7$  versus  $42,4 \pm 2,9$  mcmol/l,  $p=0,002$ ) lactatul seric ( $3,2 \pm 0,6$  versus  $2,03 \pm 0,2$  mmol/l,  $p=0,00002$ ) în grupul pacienților cu MODS a fost semnificativ mai înalt. Indecel de protrombină ( $65,7 \pm 4,6$  versus  $73,8 \pm 2,2$  %,  $p=0,0012$ ) fibrinogenul seric ( $2,2 \pm 0,2$  versus  $2,7 \pm 0,1$  g/l,  $p=0,0009$ ) indecele oxigenării ( $303,2 \pm 54,6$  versus  $425 \pm 17,2$   $p<0,0001$ ) s-a înregistrat semnificativ scăzut la pacienții cu MODS (tab. 2).

Tabelul 2

**Comparația între grupele I și II în ceea ce privește rezultatele clinice în perioada postoperatorie**

| Parametrii                              | Grup MODS        | Grup fără MODS  | Valoarea p |
|-----------------------------------------|------------------|-----------------|------------|
| Durata UTI (zile)                       | $6,8 \pm 2,4$    | $2,2 \pm 0,2$   | $<0,0001$  |
| Durata VAP (ore)                        | $34,7 \pm 9,5$   | $14,2 \pm 1,4$  | $<0,0001$  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>      | $303,2 \pm 54,6$ | $425 \pm 17,2$  | $<0,0001$  |
| Leucocitele în sânge ( $\cdot 10^9/l$ ) | $14,7 \pm 1,6$   | $12,2 \pm 0,6$  | 0,0014     |
| Trombocite ( $\cdot 10^9/l$ )           | $144 \pm 16,7$   | $191,2 \pm 9,8$ | $<0,0001$  |
| AST seric (u/l)                         | $158,5 \pm 37,8$ | $77,5 \pm 12,5$ | $<0,0001$  |
| ALT seric (u/l)                         | $60,4 \pm 17,3$  | $25,4 \pm 2,3$  | $<0,0001$  |
| Bilirubinemia (mcmol/l)                 | $17,9 \pm 4,3$   | $13,7 \pm 1,6$  | 0,019      |
| Indecel protrombinic (%)                | $65,7 \pm 4,6$   | $73,8 \pm 2,2$  | 0,0012     |
| Fibrinogenul seric (g/l)                | $2,2 \pm 0,2$    | $2,7 \pm 0,1$   | 0,0009     |
| Ureea serică (mcmol/l)                  | $4,5 \pm 0,9$    | $3,3 \pm 0,2$   | 0,00011    |
| Creatinina serică (mcmol/l)             | $53,6 \pm 9,7$   | $42,4 \pm 2,9$  | 0,002      |
| Lactatul seric (mmol/l)                 | $3,2 \pm 0,6$    | $2,03 \pm 0,2$  | 0,00002    |



Graficul 1. Repartizarea pacienților după numărul disfuncției de organe (DO)

În lotul nostru de studiu s-au înregistrat 74 (48,6%) de pacienți care nu au evoluat în disfuncție de organe, iar la 58 (38,2%) pacienți a survenit disfuncția unui sistem de organe. La cinci pacienți (18,5%) din grupul cu MODS au fost afectate două sisteme de organe, trei sisteme de organe afectate la 9 (33,3%) pacienți, la 7 (25,9%) pacienți s-au înregistrat disfuncția a patru sisteme de organe, 5 (18,5%) pacienți au suportat disfuncția a maximum 5 sisteme de organe și un pacient a înregistrat șase sisteme afectate. Au fost înregistrate 4 decese în lotul de studiu, toți pacienții au suportat MODS (Graficul 1).

### Concluzii

Acest studiu a fost efectuat într-un singur centru de chirurgie cardiacă pediatrică. Cu toate acestea, distribuția de vârstă, proporția relativă a cazurilor chirurgicale, precum și incidența MODS dintre pacienții noștri au fost similare cu cele raportate anterior<sup>3,4,5</sup>, sugerând că populația noastră de studiu a fost reprezentativă. Un alt parametru important care a influențat incidența MODS a fost tipul intervenției chirurgicale, apreciat prin intermediul categoriilor RACHS-1, pacienții cu MODS supuși corecției chirurgicale pentru MCC s-au încadrat în categoriile 1-4 cu media grupului de 2,6. Pe baza criteriilor clinice stabilite pentru acest studiu retrospectiv, a fost posibil să se identifice faptul că pacienții cu CEC prelungită aparțin unei populații cu risc pentru dezvoltarea MODS

în perioada postoperatorie. Acești copii rămân pentru perioade mai lungi la ventilație mecanică pulmonară și în unitatea de terapie intensivă. MODS este mai mult decât un sindrom, este modelul modern universal al stărilor critice de orice etiologie, care permite de a aprecia prioritatea în stabilirea diagnosticului, profilaxia, tratament și prognosticul complicațiilor la pacienții gravi.

### Bibliografie

1. Goldstein B. et al. *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatric critical care medicine. 2005; T.6 №.1.C. 2-8.
2. Graciano A. L. et al. *The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children*. Critical care medicine, 2005; T.33. №. 7.C. 1484-1491.
3. Wilkinson J. D. et al. *Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure*. Critical care medicine. 1986; T.14. №. 4.C. 271-274.
4. Proulx F. et al. *Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure*. Critical care medicine. 1994; T.22. №. 6.C. 1025-1031.
5. Seghaye M. C. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993; T. 106. №. 6.C. 978-987.