УДК 616.9-022.369-053
© Е.Ц. Цыденжапов, П.И. Миронов, 2009

Е.Ц. Цыденжапов, П.И. Миронов

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОКАЛЬЦИОТОНИНОВОГО ТЕСТА

Российский государственный медицинский университет, г. Москва
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г.Уфа

Дизайн – проспективное, нерандомизированое исследование типа случай – контроль. Целью нашей работы являлась оценка возможности использования прокальциотонинового теста крови для ранней диагностики сепсиса у новорожденных, оперированных по поводу врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта.

Обследовано 70 новорожденных за период с 2003 по 2006 годы. Возраст - 6,07±11,54 суток, вес 2663,36±759,53 г., средний срок гестации составил 37,30±3,47 недель. Умерло 26 больных (37,1%).

Авторами выявлено, что мониторинг уровня прокальциотонина у исследованных новорожденных способствует своевременному выявлению бактериальных инфекционных осложнений и позволяет определить более адекватную тактику интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные; врожденные пороки развития; сепсис; прокальциотонин.

E.Ts. Tsudengjapov, P.I. Mironov

EARLY DIAGNOSTIC OF SEPSIS IN NEWBORN WITH CONGENITAL DEVELOPMENT DEFECTS OF ESOPHAGO-GASTRO-INTESTINAL SYSTEM: OPPORTUNITIS OF PROCALCIOTONIN TEST

Study desaign was prospective, non randomised, single central, type case-control The aim of this investigation was to estimate the opportunity of using procalcitonin blood-test for early diagnostic of sepsis in newborn, who have been operated because of congenital development defect oe esophago-gastro-intestinal system The study was held from 2003 till 2006 years. 70 neonates were involved in the investigation. Patients ages was 6,07±11,54 day, weight - 2663,36±759,53g., gestation age was 37,30±3,47 weeks. 26(37,1%) patients died.

Authors found out, that monitoring of procalcitonin level in investigate newborns helps to reveal early bacterial infectious complication and choose more adequate intensive care tactics

Key words: newborn; congenital development defect; sepsis; procalcitonin.

В настоящее время одной из актуальных проблем в неотложной неонатальной хирургии является ранняя диагностика и адекватное лечение гнойно-септических осложнений [1]. Трудности этой проблемы связаны с тем, что современная дефиниция септических состояний отличаются от терминологии, используемой большинством неонатологов [1,4,9]. Кроме того, существуют различия в патофизиологии, клинической презентации и восприимчивости новорожденных к одному и тому же бактериальному патогену в зависимости от гестационного возраста [6].

Своевременная постановка диагноза сепсис у пациентов с врожденными пороками развития затруднена также и из-за исходной тяжести состояния новорожденного, когда очень часто клинические проявления бактериальной инфекции трактуются как симптомы, характеризующие тяжесть врожденной патологии. Поэтому часто сложно дифференцировать пациентов с системной инфекцией и полиорганной недостаточностью или шоком от пациентов со сходными клинико-лабораторными признаками, обусловленных пороками развития [3]. Бактериологическое исследование может быть ложнопозитивным из-за контаминации биоматериала, а отрицательные результаты не исключают присутствие инфекции [2,4,7].

Результаты исследований последних лет дают основания считать, что прокальцитониновый тест позволяет проводить дифференциальную диагностику бактериального и небактериального воспаления, оценивать тяжесть состояния больного и эффективность проводимого лечения [2]. По мнению ряда исследователей, выявление уровня прокальциотонина крови является наиболее приемлемым маркером инфекции у новорожденных [2,3,5,6]. В тоже время, по мнению C.Chiesa. с соавторами [5] у новорожденных в физиологических условиях отмечается изменение уровня прокальцитонина в первые дни жизни, возможно связанное с бактериальной колонизацией кишечника, сразу после рождения его концентрация низкая (менее 0,08 нг/мг), затем она достигает пика (0,6 нг/мл) к 21–24 часам, после чего к 48 часам от рождения возвращается на исходный уровень.

Целью нашей работы являлась оценка возможности использования прокальциотонинового теста для ранней диагностики сепсиса у новорожденных, оперированных по

поводу врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

Дизайн – проспективное, нерандомизированое исследование типа случай – контроль. Конечная точка – распределение пациентов по наличию бактериального инфицирования и выживаемости в зависимости от уровня прокальциотонина крови.

Нами обследовано 70 новорожденных (38 мальчиков и 32 девочки) с врожденными пороками развития, находившихся в клинике детской хирургии Российского государственного медицинского университета на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) детской городской клинической больницы №13 им. Филатова в период с 2003 по 2006 годы. Все дети поступали из родильных домов г.Москвы и Московской области для экстренной хирургической коррекции врожденных пороков развития. Критериями включения в разработку явилось наличие у новорождённых врождённых пороков развития, потребовавших оперативного вмешательства. Критерии исключения - множественные врождённые пороки развития, наличие полиорганной недостаточности до оперативного вмешательства.

Возраст больных при поступлении варьировал от 0 до 25 суток, в среднем - 6,07±11,54 суток (95% доверительный интервал: 3,77-8,37). Вес больных при рождении колебался от 960 до 4280г, средний вес составил 2663,36±759,53г. (95% доверительный интервал: 1659,67–3249,51). Гестационный возраст от 26 до 42 недель, средний срок гестации составил 37,30±3,47 недель. В наше исследование вошли новорожденные со следующими нарушениями развития, требующими хирургической коррекции: 6 больных с атрезией пищевода, 7 с диафрагмальной грыжей, 27 с пороками развития органов брюшной полости без перитонита, 30 больных с перфорацией органов брюшной полости и перитонитом. Средний койко-день в ОРИТ составил 13,61±12,14: у выживших 13±7,4 у умерших 12,05±9,2 дней. Умерло 26 больных (37,1%). Искусственная вентиляция легких в среднем проводилась 10,08±12,29 суток, у выживших 8,14±7,33, у умерших 10,66±8,51 суток. Важно отметить, что основные хирургические заболевания сочетались с соматической неонатальной патологией, такой как недоношенность (60 детей), перинатальное поражение центральной нервной системы (46 детей),респираторный дистресс-синдром новорожденных (37 детей), внутриутробная гипотрофия (31 ребенок).

Тяжесть состояния пациентов определяли по шкале PRISM [8]. Сепсис диагносцировался согласно критериям IPSCC (2005) [7]. Измерение прокальцитонина мы проводили количественным люминометрическим методом на аппарате BRAHMS PCT LIA* при помощи неавтоматического люминометра. Концентрация прокальцитонина в крови определялась на 1 сутки (70 пациентов) и через 4 суток после операции (32 пациента). Полученные данные сопоставлялись с физиологическими и клиническими показателями.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 7.0, на основе непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение

В первые сутки послеоперационного периода средняя концентрация прокальцитонина составила 14,53±49,06 нг/мл, с разбросом от 0,17 до 288,25 нг/мл. Преобладали значения в пределах 0–20 нг/мл, Через 4 суток после операции средний уровень прокальцитонина составил 6,21±15,09 нг/мл, разброс — от 0,14 до 65,5 нг/мл. Это снижение уровня прокальцитонина по сравнению с исходным не было статистически достоверным (p=0,28). Наблюдаемые нами столь высокие уровни маркёра могли свидетельствовать о наличии тяжёлого инфекционного поражения у некоторых пациентов.

Концентрация прокальцитонина в крови не зависела от пола, массы тела, роста, оценки по шкале Апгар, срока гестации (табл. 1). Эти результаты могут косвенно свидетельствовать о специфичности маркёра.

Таблица 1

Оценка корреляция физиологических параметров новорожденных с уровнем прокальцитонина крови

	прокальцитонин 1-е сутки	прокальцитонин 4-е сутки
Пол	0,005, (p >0,05)	0,083,(p >0,05)
Апгар (1 мин)	0,094,(p >0,05)	-0,091,(p >0,05)
Апгар (5 мин)	-0,004,(p >0,05)	-0,153,(p >0,05)
Масса	-0,01,(p >0,05)	0,147,(p >0,05)
Срок гестации	-0,076,(p >0,05)	0,057,(p >0,05)

В тоже время нами выявлена явная корреляционная взаимосвязь между количеством симптомов системного воспалительного ответа (СВО) и содержанием прокальциотонина крови (табл. 2), коэффициенты корреляции Спирмена составили 0,48 в первые, и 0,54 на 4-е сутки лечения.

Известно, что повышение уровня прокальцитонина крови до 0,5 нг/мл считается малоинформативным; если его уровень составляет от 0,5 до 2 нг/мл, это может свиде-

тельствовать о локализованной инфекции; при повышении концентрации свыше 2 нг/мл позволяет предполагать наличие сепсиса [2]. Исходя из этого, мы разбили новорожденных на три группы в зависимости от концентрации прокальцитонина: <0,5 нг/мл — 16 пациентов, 0,5–2 нг/мл — 31, >2 нг/мл — 23 пациента (табл. 3). Эти группы достоверно отличались по летальности, которая составила 6,2%, 25,8% и 69,6% соответственно (p=0,004). Мы проанализировали частоту возникновения гнойного трахеобронхита, пневмонии, перитонита, бактериемии, мочевой инфекции отдельно для каждой из этих групп.

Таблица 2

Концентрация прокальцитонина (нг/мл) в группах с различным количеством симптомов системного воспалительного ответа

Прокальциотонин	СВО 1 (нг/мл)	СВО 2 (нг/мл)	СВО 3 (нг/мл)	СВО 4 (нг/мл)
1-е сутки	0,87±0,61	1,55±1,93	2,56±3,82	28,69±71,34
4-е сутки	0,44±0,16	0,38±0,13	3,28±6,95	2,70±5,85

Примечание: СВО 1 (1 симптом), СВО 2 (2 симптома), СВО 3 (3 симптома) СВО 4 (4 симптома)

При концентрации прокальцитонина до 0,5 нг/мл таких явлений не наблюдалось. При повышении его уровня до 0,5–2 нг/мл в 45,1% случаев возникали септические осложнения. При повышении концентрации прокальцитонина свыше 2 нг/мл их частота возрастала до 78,2% (p=0,03). Таким образом, обнаруженные нами различия в выживаемости новорожденных оперированных по поводу ВПР могут объясняться разной степенью выраженности септических осложнений.

Таблица 3

Характеристика инфекционных осложнений у исследуемых новорожденных с различной концентрацией прокальцитонина крови

Концентрация прокальцитонина	Менее 0,5 нг/дл	От 0,5 до 2 нг/дл	Более 2 нг/дл
Характер инфекционного поражения	Условная норма	Локализованная инфекция	Сепсис
Количество новорожденных	16	31	23
Частота септических осложнений*	0	45,1%, (n=14)	78,2%, (n=18)
Летальность*	6,2%, (n=1)	25,8%, (n=8)	69,6%, (n=16)

Примечание: * — p <0,05 при сравнении групп по критерию χ-квадрат Пирсона

Содержание прокальцитонина крови в первые сутки со средней силой, но достоверно коррелировала с тяжестью состояния по шкале PRISM (r=0,38, p=0,001). Наблюдаемую взаимосвязь можно объяснить тем, что тяжесть состояния исследуемых пациентов лишь в некоторой мере обусловливалась и наличием септических осложнений. Более доказательно это продемонстрировала динамика оценки тяжести состояния новорожденных в зависимости от уровня прокальциотонина. Начиная с третьего дня после операции балл по шкале PRISM был достоверно выше в группе новорожденных с уровнем прокальцитонина более 2 нг/мл (p=0,039) (рис.).

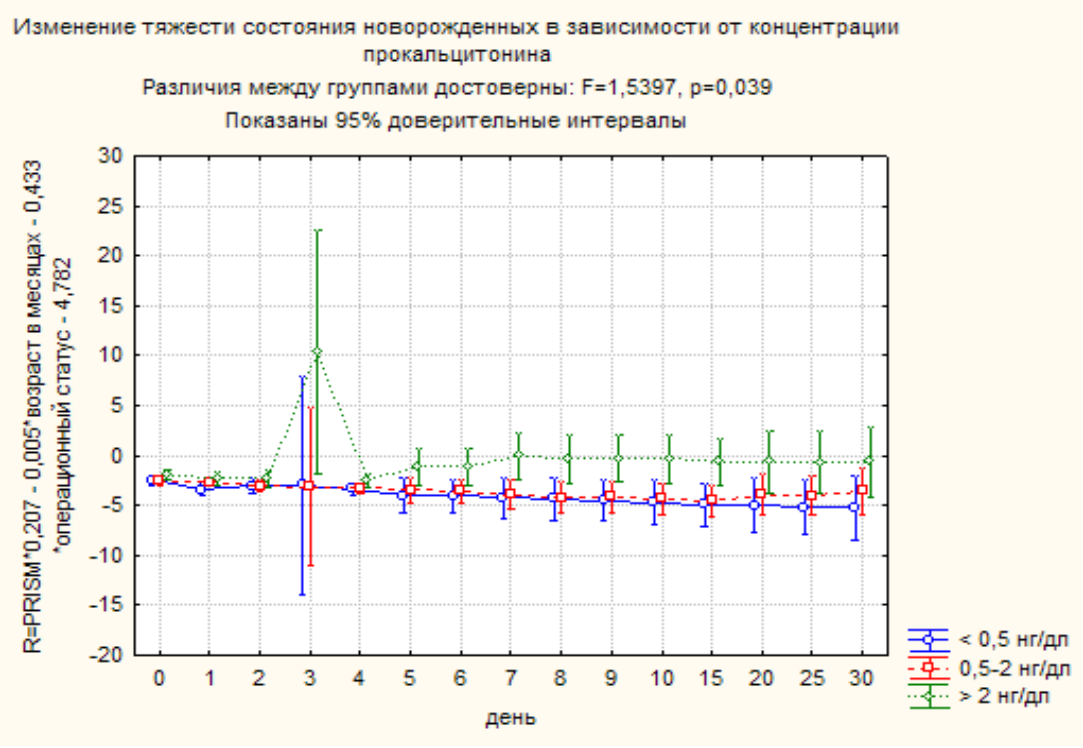

Рис. Динамика тяжести состояния новорожденных при различной концентрации прокальцитонина

Кроме того, в раннем послеоперационном периоде отмечались достоверные различия в содержании прокальциотонина у выживших и погибших новорожденных (р <0,001) У выживших пациентов средние уровни прокальцитонина на 2-е и 4-е сутки составили 7,48±38,58 нг/мл и 1,85±5,02 нг/мл, а у умерших – 36,48±69,74 нг/мл и 19,29±25,79 нг/мл соответственно. Таким образом, уровень прокальцитонина крови можно использовать не только как маркёр сепсиса, но и как предиктор летальности. При выборе в качестве порогового уровня его концентрацию в 0,5 нг/мл площадь под ROC-кривой составляет 63,72%, а при пороговом значении в 2,0 нг/мл площадь под ROC-кривой составляет 78,71%, что свидетельствует о приемлемой диагностической значимости именно данного порогового уровня. Высокая прогностическая значимость этого уровня прокальцитонина в крови объясняется тем, что он является маркёром септических осложнений, которые могли явиться существенной причиной гибели исследуемых нами больных. Таким образом, на основании концентрации прокальцитонина в крови можно предсказать течение септических осложнений: возникновение осложнений, динамику тяжести состояния, риск смерти. Учитывая прогностическую роль прокальцитонина, представляется обоснованным выбирать тактику лечения септических осложнений по результатам мониторинга его содержания.

Выводы

1. Мониторинг уровня прокальциотонина у новорожденных оперированных по поводу врожденных пороков развития способствует своевременному выявлению бактериальных инфекционных осложнений

2. Количественная оценка уровня прокальциотонина в неонатальной хирургии способствует более точной оценке тяжести состояния пациента и прогноза исхода заболевания, что позволяет определить более адекватную тактику интенсивной терапии.

3. Содержание прокальциотонина крови более 2 нг/мл свидетельствует не только о наличии генерализованной бактериальной инфекции у новорожденного, но и о возрастании риска развития летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. Т.1 / С-Пб. - Хардфорд. - 1996. – 384с.
2. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Поиск «идеального» биомаркера бактериальных инфекций. //Клиническая анестезиология и реаниматология – 2006.- №3. - С.30-39
3. Бузурная Е.М. Ранняя диагностика септических осложнений у новорожденных после реконструктивных операций на органах брюшной полости: Автореф. дис... канд. мед. наук.- М., 2004.- 26с.
4. Brill R.J., Goldstein B. Pediatric sepsis definition; past, present, and future. //Pediatr. Crit. Care Med. - 2005. - Vol.6, N.3. - Supll. - S.6 – S.8.
5. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates // Clin Infect Dis. - 1998. - V. 26. - P. 664–672
6. Dammann O., Kuban K. C. K., Leviton A. Perinatal Infection, fetal inflammatory response, white matter damade and cognitive limitationin children born preterm. // Men Retard Dev. Disabil. Res / Rev. - 2002. - N.8. - P.545-549.
7. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. // Pediatr. Crit. Care Med. - 2005. - Vol.6. - P.2-8.
8. Pollack M.M., Ruttiman U.E., Getson P.R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score.//Crit. Care Med.-1988. - Vol.16. - P.1110-1116
9. Vermont oxford Databae Manual of operation for infants born in 2004/ Vermont Oxford Network, Burlington, Vermont (2004)