

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Лицензия на издательскую деятельность
ЛР № 03847 от 25.01.2001 г.

Все права защищены. Ни одна часть
этого издания не может быть занесе-
на в память компьютера либо вос-
произведена любым способом без
предварительного письменного раз-
решения издателя.

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели.

Адрес редакции
119049, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН,
отдел интеллектуальной
собственности

Телефон редакции (495) 236-92-87
Факс (495) 236-99-76
E-mail: izdinsob@yandex.ru
http: //www.bakulev.ru

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ № 77-14992
от 03.04.2003 г.

Зав. редакцией Юшкевич Т. И.
Телефон (495) 237-88-61

Лит. редактор и корректор
Чермашенцева Т. Н.

Компьютерная верстка и обработка
графического материала
Легеньков В. К.
Матвеева Е. Н.

Номер подписан в печать 14.03.2009

Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН,
119049, ГСП Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (495) 236-92-87

Детские болезни сердца и сосудов
2009. № 1. 1-80
ISSN 1810-0686

Тираж 500 экз.

Подписной индекс 84550

Научный центр
сердечно-сосудистой хирургии
им. А. Н. Бакулева РАМН



ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОСУДОВ

CHILDREN'S HEART AND VASCULAR DISEASES

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в три месяца

Основан в 2004 г.

1.2009

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е. Д. Беспалова, Е. Л. Бокерия,
И. В. Василевская (ответственный секретарь),
М. Л. Ермоленко, М. А. Зеленикин, А. И. Ким,
И. В. Кокшенев, М. Р. Туманян,
К. В. Шаталов (зам. главного редактора)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. А. Баранов, Н. Н. Володин, Ю. Ф. Исаков,
Л. Р. Плотникова, М. П. Чернова

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых научных изданий,
выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и
кандидата наук по медицине

10. Magne, J. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Survival After Mitral Valve Replacement / J. Magne, P. Mathieu // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1417-1425.
11. Pibarot, P. Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation / P. Pibarot, J. G. Dumesnil, P. C. Cartier et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. S265-S268.
12. Raghuvver, G. Predictors of prosthesis survival, growth, and functional status following mechanical mitral valve replacement in children aged <5 years, a multi-institutional study / G. Raghuvver, C. A. Caldarone, C. B. Hills et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108 (Suppl. 1). – P. 174-179.
13. Rowlatt, U. F. The quantitative anatomy of the normal child's heart / U. F. Rowlatt, J. A. Rimoldi, M. Lev // Pediatr. Clin. North Am. – 1963. – Vol. 10. – P. 499-504.
14. Scholz, D. G. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life/ Part I (Growth): A quantitative anatomic study of 200 specimens from subjects from birth to 19 years old / D. G. Scholz, D. W. Kitzman, P. T. Hagen et al. // Mayo Clin. Proc. – 1988. – Vol. 63. – P. 126-136.
15. Schulz, D. M. Hearts in infants and children / D. M. Schulz, D. A. Giordano // Arch. Pathol. – 1962. – Vol. 74. – P. 464-471.
16. Van Doorn, C. Mitral valve replacement in children: mortality, morbidity, and haemodynamic status up to medium term follow up / C. van Doorn, R. Yates, V. Tsang et al. // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 636-642.
17. Yazdanbakhsh, A. P. Small valve area index: its influence on early mortality after mitral valve replacement / A. P. Yazdanbakhsh, Van den Brink, E. Dekker // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2000. – Vol. 17. – P. 222-227.

Поступила 28.01.2009

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.1-053.31-089:578.1:616-022.7

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ ИНФЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

**Н. В. Белобородова*, М. Р. Туманян, Е. А. Черневская,
Д. А. Попов, С. О. Ефремов, Е. Г. Левченко, И. И. Трунина**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. – акад. РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Внутриутробная инфицированность или текущий скрытый процесс значительно повышают риск развития послеоперационных осложнений у новорожденных детей. Оценено диагностическое и прогностическое значение современных биомаркеров бактериальной инфекции (прокальцитонина, липополисахарид-связывающего белка и провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и -8) у новорожденных детей с пороками сердца. Обследованы 40 детей с критическими дуктусзависимыми пороками сердца синего и бледного типов, поступивших в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН на первой неделе жизни. Установлено, что у 68% новорожденных с пороками сердца до операции имеется избыточная микробная нагрузка, что повышает риск развития послеоперационных осложнений. Прогностическим значением в отношении развития инфекционных осложнений явился уровень РСТ > 0,345 нг/мл до операции с чувствительностью 83% и специфичностью 62%.

Показано, что у пациентов с неблагоприятным клиническим исходом вне зависимости от вида кардиохирургического вмешательства уже в первые сутки после операции регистрировались высокие уровни прокальцитонина – более 2 нг/мл. Проведенное исследование доказало необходимость выявления таких пациентов с применением теста на РСТ, как наиболее объективного биомаркера инфекции. Липополисахарид-связывающий белок и интерлейкины – биомаркеры, которые могут также применяться в комплексной лабораторной оценке состояния новорожденных. Принцип «инфекционной настороженности», реализованный на практике, позволяет своевременно назначать индивидуальные режимы антибиотикопрофилактики и осуществлять микробиологическое мониторирование в течение всего послеоперационного периода в отношении новорожденных высокого риска по инфекции.

Ключевые слова: прокальцитонин, биомаркеры, диагностика бактериальных инфекций, послеоперационные осложнения, неонатальный сепсис, новорожденные с ВПС.

* Адрес для переписки: e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Fetal infection or current latent inflammatory process increase significantly the risk of postoperative complications in neonates. Diagnostic and predictive value of modern bacterial infection biomarkers (procalcitonin, lipopolysaccharid-binding protein and proinflammatory cytokines- interleukin-6 and -8) was assessed in neonates with heart defects. 40 one-week-old children with critical ductus-dependent heart defects of blue and pale types admitted to Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery were studied. It was found that 68% of them had bacterial overload preoperatively that increased the risk of postoperative complications. Preoperative PCT level $\geq 0,345$ ng/ml had prognostic value for infectious complications development, sensitivity 83%, specificity 62%. It was demonstrated that in patients with unfavorable outcome high levels of procalcitonin (more than 2 ng/ml) were observed the first postoperative day regardless of cardiosurgery type. The study demonstrated that it is necessary to detect such patients using test for PCT as the most effective infection biomarker. Lipopolysaccharid-binding protein and interleukins are biomarkers which can be used in complex assessment of neonates' condition. The implemented principle of 'infection alertness' makes it possible to prescribe neonates with high risk of infection individual antibiotic prophylaxis schedule and conduct microbiological monitoring during the whole postoperative period.

Keywords: *procalcitonin, biomarkers, bacterial infection diagnosis, postoperative complications, neonatal sepsis, neonates with congenital heart defect.*

Новорожденные дети представляют собой особую группу риска по инфекции, что обусловлено их анатомо-физиологическими особенностями, преобладанием супрессорных влияний в иммунитете [7, 29]. Наличие врожденного порока сердца (ВПС) усугубляет иммунную недостаточность; у таких детей имеет место задержка становления иммунитета по сравнению со здоровыми сверстниками [8].

Наличие тяжелого ВПС зачастую обуславливает необходимость интенсивной терапии уже в раннем постнатальном периоде, что сопровождается проведением инвазивных процедур, назначением антибиотиков, в том числе широкого спектра. Поэтому у детей, поступающих из родильного дома для проведения кардиохирургических операций, нередко выявляется патологическая колонизация госпитальными полирезистентными микроорганизмами [3].

Внутриутробная инфицированность или текущий скрытый процесс значительно повышают риск развития послеоперационных осложнений. В исследовании L. L. Lequier и соавт. [28] показано, что у 40% новорожденных и детей раннего возраста с ВПС до операции в пробах крови обнаруживался эндотоксин, что приводило к увеличению послеоперационной летальности.

Традиционно используемые на практике клинические критерии инфекции обладают недостаточной специфичностью сразу после рождения [9]. В связи с этим необходим поиск и внедрение более эффективных критериев для объективной оценки инфекционного статуса и мониторинга микробной нагрузки. Перспективными в этом отношении являются современные биомаркеры, в частности прокальцитонин (PCT), липополисахарид-связывающий белок (LBP) и провоспалительные цитокины – интерлейкины-6, -8 (IL-6, IL-8).

В многочисленных исследованиях PCT зарекомендовал себя как объективный маркер бактериальной инфекции и сепсиса, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью [2, 17, 38, 40]. У новорожденных детей может иметь место физиологическое повышение концентрации PCT в крови, наблюдаемое в первые дни жизни. Это повышение достигает максимума к 18–30 ч с момента рождения с последующей нормализацией к 42–48 ч

жизни [35, 39]. Вероятно, что данный феномен связан с микробной нагрузкой, которую испытывает новорожденный в процессе естественной колонизации. В случае, когда продолжительность безводного периода свыше 18 ч или отмечается исходная колонизация родовых путей матери стрептококками группы В, регистрируются статистически значимо более высокие концентрации PCT у новорожденных ($n=35$) по сравнению со здоровыми новорожденными ($n=121$) в первые двое суток (24, 48 ч жизни – 5,96; 1,82 против 2,47; 0,83 соответственно) [14]. При сепсисе наблюдается значимое повышение уровня PCT, которое не зависит от срока гестации. Это позволяет использовать PCT как ранний и специфичный маркер сепсиса, начиная с момента рождения [15, 22, 26].

В ряде работ показано повышение уровня PCT у неинфицированных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом или при гемодинамической нестабильности [27, 35]. Высокие уровни PCT, которые обычно выявляются при сепсисе, могут отмечаться у новорожденных с перинатальной асфиксией, внутрочерепным кровоизлиянием, пневмотораксом, подвергшихся реанимации [17]. При всех этих состояниях создаются условия для ослабления тканевых барьеров, что сопровождается бактериальной транслокацией и возрастанием эндогенной микробной нагрузки. В то же время C. Chiesa и соавт. [19] показали, что перинатальный стресс, хирургическая травма и анестезия статистически значимо не влияют на уровень PCT, что позволяет сделать вывод о том, что повышение уровня PCT происходит преимущественно в ответ на инфекцию.

Известно, что инвазивные процедуры и оперативные вмешательства могут индуцировать воспалительный ответ, сопровождающийся выбросом воспалительных медиаторов [30]. В ряде работ показано, что неосложненные кардиохирургические вмешательства у детей не сопровождаются значимым повышением уровня PCT в отличие от IL-6 [23, 37]. Важно, что присоединение бактериальной инфекции в послеоперационном периоде сопровождается «виражом» PCT, концентрация которого в крови может достигать высоких значений [34].

Уровень *PCT*, позволяющий провести дифференциальную диагностику между системной и локальной бактериальной инфекцией, вирусной и бактериальной инфекцией, а также определить наличие системного воспаления неинфекционного генеза у новорожденных, широко варьирует по данным различных работ. В большинстве рекомендаций приведена точка отсечения (*cut-off*), равная 2 нг/мл [1, 13, 26, 27, 31].

В последнее время в неонатологии наблюдается возрастание интереса к исследованию клинического значения липополисахарид-связывающего белка (*LBP*) – острофазного белка, принимающего непосредственное участие в патофизиологии бактериальных инфекций [16, 25, 33]. М. Ravcnik-Arnol и соавт. [37] считают, что *LBP* является лучшим маркером сепсиса у новорожденных детей первых 48 ч жизни по сравнению с определением липополисахарида (*LPS*), *PCT*, растворимых (*soluble*) *CD14* рецепторов (*sCD14*) и *C*-реактивного белка (*CRP*). Критерий, характеризующий диагностическую значимость теста – *AUC* (площадь под кривой) для *LBP* при подозрении на сепсис у новорожденных ($n=47$), равнялся 0,97, в то время как для *CRP*, *LPS*, *sCD14* и *PCT* – 0,89; 0,77; 0,74 и 0,65 соответственно.

Данные литературы свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической значимости уровней *IL-6* и *IL-8* при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе у новорожденных [4, 20]. Однако, по мнению ряда авторов, ценность определения уровня цитокинов в реальной клинической практике невелика, что обусловлено коротким периодом их «жизни» [18, 36]. В первые дни жизни у новорожденных детей отмечается физиологическое повышение *IL-6*, *C*-реактивного белка и *LBP* [11]. Остается открытым вопрос о специфичности данных тестов для диагностики бактериальной инфекции в послеоперационном периоде. На периоперационный цитокиновый профиль у детей с ВПС существенное влияние оказывают гипоксемия, сердечная недостаточность, приводящие к активации комплекса провоспалительных реакций иммунной системы. Интересно, что у новорожденных с гипоксемией выявляли более высокий уровень провоспалительных (*IL-6*) и низкий противовоспалительных (*IL-10*) цитокинов, чем в группе детей с сердечной недостаточностью [24]. Широкая вариабельность кинетики цитокинов у новорожденных после кардиохирургических операций ставит под вопрос значимость данных маркеров для диагностики роли инфекции в генезе системного воспалительного ответа, однако позволяет прогнозировать развитие послеоперационных осложнений [6, 10, 12, 21, 32]. Так, уровень *IL-6* после операции прямо коррелирует с продолжительностью инотропной поддержки и уровнем креатинина в сыворотке крови, но обратно коррелирует с индексом оксигенации и диурезом. После кардиохирургичес-

ких операций в условиях ИК у 90% новорожденных отмечается повышение концентраций *TNF-α* и *IL-8*, с максимальным пиком на этапе согревания и после введения протамина сульфата, при этом резкая активация нейтрофильной эластазы достоверно связана с повышением риска различных осложнений, в том числе сердечно-легочной дисфункции [5].

Разрозненность, а в ряде случаев противоречивость данных о значении современных биомаркеров инфекции в кардиохирургии новорожденных обусловили проведение данного исследования.

Цель исследования – оценить диагностическое и прогностическое значение современных биомаркеров бактериальной инфекции у новорожденных детей с ВПС в периоперационном периоде.

Материал и методы

С января 2006 по декабрь 2007 г. обследованы 40 детей с критическими дуктусзависимыми ВПС синего и бледного типов, поступивших в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН на первой неделе жизни. С диагнозом атрезия легочной артерии (АЛА) было 11 пациентов, с транспозицией магистральных артерий (ТМА) – 21, с патологией дуги аорты (перерыв дуги или коарктация аорты) – 7. Один ребенок поступил с крайней формой тетрады Фалло (ТФ) в сочетании с общим открытым атриовентрикулярным каналом (ОО АВК). Средний возраст пациентов при поступлении в стационар составил 4 ± 2 дня, масса тела в среднем – 3230 ± 527 г (от 1976 до 4240 г). Соотношение мальчики/девочки составило 27/13. Три ребенка, включенных в исследование, родились раньше срока (на 35–36-й неделе беременности). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $7,2\pm 1,2$ балла (от 2 до 9), на 5-й минуте – $8,0\pm 0,7$ балла (от 6 до 9).

На момент поступления в стационар дети находились на самостоятельном дыхании, но трем детям в родильном доме проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). При поступлении клинических признаков инфекции ни у одного из больных не обнаружено.

Детей с дуктусзависимыми ВПС синего типа было 82,5% ($n=33$). Все они имели проявления артериальной гипоксемии различной степени выраженности и ацидоз, 67% больных ($n=22$) проводилась инфузия простагландинов группы Е.

Дуктусзависимые ВПС бледного типа имелись у 17,5% пациентов ($n=7$). Тяжесть состояния этих детей была в большей степени обусловлена клиникой недостаточности кровообращения различной степени выраженности. Трем пациентам (43%) требовалась инфузия простагландинов группы Е и проведение ИВЛ из-за нарушения функции внешнего дыхания.

Всем детям ($n=40$), включенным в исследование, выполнены различные хирургические вмешательства ($n=55$), а именно:

1) эндоваскулярные вмешательства:

- баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда) - $n=18$;

2) операции:

- в условиях ИК ($n=17$, у 14 больных - операция артериального переключения, у 3 больных - гемодинамическая коррекция порока (операция Мас-тарда); в трех случаях потребовалось проведение ИК более 180 мин);

- по закрытой методике ($n=20$).

Для антибиотикопрофилактики послеоперационных инфекционных осложнений при закрытых операциях и операциях с ИК стандартно использовались цефалоспорины 2-3-го поколений (соответственно цефуроксим, цефтриаксон) в возрастных дозировках. При наличии микробиологических данных, свидетельствующих о колонизации «проблемной» микрофлорой, а также у детей, получавших антибактериальную терапию в анамнезе, использовался цефепим или ингибиторзащищенный цефалоспорин 3-го поколения - цефоперазон/сульбактам. У двух детей периоперационную антибиотикопрофилактику проводили с применением ванкомицина - по показаниям.

Течение раннего послеоперационного периода у 30 детей (75%) осложнилось развитием выраженной сердечной недостаточности. Инфекционные осложнения отмечались в 47,5% случаев. Высокая частота осложнений у данных больных обусловлена исходной тяжестью состояния большинства из них, связанной с пороком сердца, а также сложностью хирургического вмешательства и физиологической незрелостью. Основным инфекционным осложнением была госпитальная пневмония (30%). В посевах мокроты преимущественно выделялись грамотрицательные бактерии: *Klebsiella pneumoniae* ($n=4$), *Stenotrophomonas maltophilia* ($n=2$), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*. В двух случаях выделены грамположительные кокки - *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*. У 2 детей получены положительные гемокультуры (*Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella pneumoniae* - у одного пациента, *Staphylococcus haemolyticus* - у другого).

Как видно из представленного материала, группу наблюдения составили дети самого высокого риска, поэтому госпитальная летальность среди них была достаточно высокой - 42%. У каждого третьего умершего ребенка смерть явилась следствием острой сердечной недостаточности на фоне синдрома полиорганной недостаточности. Частота развития инфекционных осложнений составила 47,5% и была несколько выше у умерших больных (53%) по сравнению с пациентами с благоприятным исходом (44%).

Взятие проб венозной крови для теста на *PCT* осуществляли одновременно со взятием образцов крови для рутинных клинических анализов; образцы крови исследовали в 4 точках до операции, а также на 1-е, 3-и и 6-е сут после нее. Концентра-

цию *PCT* в плазме крови определяли количественным иммунолюминиметрическим методом: до операции - высокочувствительным (*B•R•A•H•M•S PCT LIA sensitiv*, Германия), после операции - стандартным (*B•R•A•H•M•S PCT LIA*, Германия). Нормальным значением стандартного теста является уровень *PCT* менее 0,5 нг/мл, *PCT sensitiv* - менее 0,25 нг/мл. Стандартный тест предназначен для диагностики и мониторинга системного бактериального воспаления, высокочувствительный - для проведения дифференциальной диагностики при локальных бактериальных инфекциях.

Определение уровня *LBP* и интерлейкинов (*IL-6*, *IL-8*) в сыворотке крови проводили полуколичественным иммунохроматографическим методом с применением тест-полосок «*Milenia Quickline*» (Германия).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы *Statistica 6.0* (*StatSoft, Inc.*, США). Для описания и анализа данных применены методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, минимального и максимального значения. При сравнении данных использован *U*-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена. Значение $p < 0,05$ принимали статистически значимым (Реброва О. Ю., 2003). Точку отсечения (*cut-off value*) вычисляли при построении характеристической кривой (*ROC*-анализ) с помощью программы *SPSS 12.0* (*SPSS Inc.*, Chicago, Ill, USA).

Результаты

Периоперационный мониторинг уровня *PCT*

Уровень *PCT* до операции. У 10 новорожденных исходное определение уровня *PCT* произведено в первые 48 ч жизни, у остальных детей - в возрасте более 48 ч, что зависело от сроков поступления детей в Центр. В первом случае ($n=10$) уровень *PCT* составил 0,8 нг/мл (0,297-1,4) и был несколько выше, чем во втором ($n=27$) - 0,31 нг/мл (0,149-0,9), однако статистически значимых различий выявлено не было. Корреляционной связи между возрастом детей и уровнем прокальцитонина при поступлении также не выявлено ($r = -0,31$). При этом значения *PCT* у детей в возрасте до 48 ч жизни превышали 2 нг/мл всего в 2 случаях из 10. Отмечены незначительные, статистически незначимые различия в уровне *PCT* у недоношенных детей по сравнению с доношенными (табл. 1).

При анализе уровня прокальцитонинового теста в зависимости от типа врожденного порока сердца связи не выявлено. На исходный уровень *PCT* также не оказывало влияния профилактическое назначение антибиотиков, простагландинов Е, выраженность гипоксемии, что подтверждается приведенными ниже данными.

Исходный уровень PCT (до операции) у новорожденных ($n=37$) в зависимости от срока и вида родоразрешения

PCT, нг/мл	Роды самостоятельные			Роды оперативные, срочные ($n=5$)
	преждевременные ($n=42$)	срочные ($n=26$)	40–42-я неделя ($n=3$)	
Медиана	0,6	0,33	0,05	0,85
Интерквартильный размах	0,25–1,21	0,21–1,0	0,05–0,39	0,34–0,89

Так, 17 детям, включенным в исследование, с рождения на фоне тяжелого состояния в роддоме профилактически назначали антибиотики. При этом не отмечено статистически значимых отличий по дооперационному уровню PCT между этими детьми и детьми, которые не получали антибиотики до госпитализации ($n=20$): уровень PCT в сравниваемых группах составил 0,31 (0,208–0,85) и 0,37 нг/мл (0,21–1,17) соответственно. Применение простагландина E у 25 детей также не оказывало влияния на уровень PCT (0,336 против 0,393 нг/мл).

Насыщение капиллярной крови кислородом ($SatO_2$) на момент взятия крови для теста на PCT было оценено у 24 детей с ВПС синего типа. При этом значение этого показателя составило 50% (17,5–92). Корреляции между выраженностью гипоксемии и уровнем PCT до операции не выявлено. В то же время у трех детей, обследованных в динамике, с ТМА и исходным $SatO_2$ 29, 36 и 51% после проведения процедуры Рашкинда и увеличения насыщения в среднем на 30% наблюдали снижение уровня PCT с уровней 1,01; 1,21 и 1,44 до 0,5; 0,15 и 0,62 нг/мл соответственно.

Проведенное исследование показало, что несмотря на отсутствие на дооперационном этапе клинических признаков инфекции у всех новорожденных, подавляющее большинство пациентов уже испытывало микробную нагрузку: уровень PCT

(высокочувствительный тест) превышал норму в 25 (68%) случаях из 37 (рис. 1).

Оказалось, что дети, у которых в послеоперационном периоде развились инфекционные осложнения, до операции исходно имели уровень PCT статистически значимо более высокий по сравнению с детьми без инфекционных осложнений – 0,66 (0,38–2,03) против 0,3 нг/мл (0,24–0,89) соответственно ($p=0,03$). Ретроспективный анализ показал, что в группе детей, развивших инфекционные осложнения, уже на дооперационном этапе значительно чаще регистрировались высокие уровни PCT (более 1 нг/мл) по сравнению с группой детей, где послеоперационный период протекал гладко. Расчет показал, что прогностическим значением в отношении развития инфекционных осложнений явился уровень PCT, равный 0,345 нг/мл (высокочувствительный тест, норма – до 0,25 нг/мл) с чувствительностью 83% при специфичности 62%.

Динамика уровня PCT после операции. Анализ уровня PCT в первые сутки после кардиохирургических операций показал, что даже такая сравнительно миниинвазивная операция, как баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда), вызывала повышение PCT у 30% детей с ТМА. Однако только у одного ребенка после данной процедуры уровень PCT превышал 2 нг/мл, причем это отмечалось на фоне исходно высокого уровня PCT, выявленного при поступлении (7,12 нг/мл). Закономерно, что более высокий уровень PCT отмечался у пациентов после операций с ИК по сравнению с больными, перенесшими атриосептостомию (различия статистически значимы) или «закрытые» операции (различия статистически незначимы) (рис. 2).

У детей, которые впоследствии развили гнойно-септические осложнения, по сравнению с пациентами без инфекции статистически значимые различия по уровню PCT наблюдались уже в первые сутки после операции, причем независимо от объема оперативного вмешательства. При этом у больных ($n=15$), которым в связи с присоединением тяжелой бактериальной инфекции впоследствии потребовалось назначение наиболее мощных антибиотиков (карбапенемов ± ванкомицина), в первые сутки после операции уровень PCT был практически в пять раз выше по сравнению с новорожденными, послеоперационный период которых протекал без инфекционных осложнений (5,08 и 1,08 нг/мл



Рис. 1. Частота выявления нормального, повышенного и высокого уровня PCT у новорожденных с ВПС на дооперационном этапе

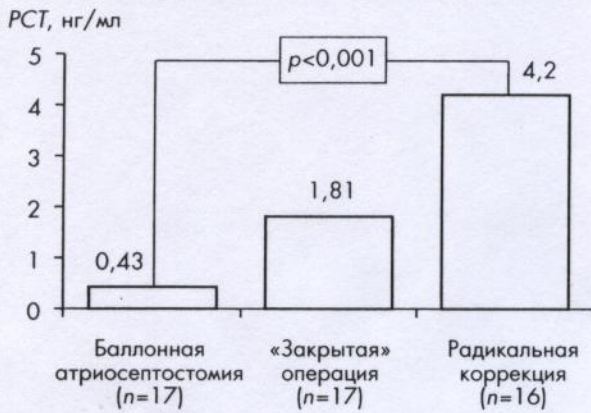


Рис. 2. Уровень PCT в первые послеоперационные сутки в зависимости от вида операции (норма – до 0,5 нг/мл)

соответственно, $p=0,04$). Несмотря на комплексную терапию, у 7 из 19 новорожденных с инфекционными осложнениями (37%) наблюдалось прогрессирование бактериальной инфекции, что в динамике сопровождалось повышением уровня PCT.

У выздоровевших пациентов, оперированных по закрытой методике, уже к третьим суткам после

операции наблюдали снижение уровня PCT до нормальных значений, а у умерших больных, несмотря на тенденцию к снижению, уровень PCT в динамике оставался высоким. После операций с ИК уровень PCT на всем протяжении наблюдения также был выше у пациентов с неблагоприятным исходом; статистически значимые различия получены на третьи сутки после операции (табл. 2, рис. 3).

Не у всех детей с благоприятным исходом к 6-м суткам после операции удалось исследовать кровь на PCT, поскольку центральные венозные катетеры в ряде случаев уже были удалены, а осуществление венопункции без клинических показаний противоречило этике данного исследования.

Оценка периоперационного уровня липополисахарид-связывающего белка, интерлейкина-6 и интерлейкина-8

Исследование данных биомаркеров выполнено у 9 новорожденных. До операции уровень LBP превышал норму у большинства (у 8 из 9) детей. Во всех случаях одновременно регистрировались высокие уровни IL-8, а в 33% случаев также был повышен уровень IL-6. По-видимому, описанные

Таблица 2

Периоперационный мониторинг уровня PCT (нг/мл) у новорожденных с ВПС

Вид операции	Исход	До операции		Сутки после операции					
				1-е		3-и		6-е	
		n	PCT	n	PCT	n	PCT	n	PCT
«Закрытого» типа	Благоприятный	12	0,249	12	1,8	12	0,49*	12	0,29
	Неблагоприятный	5	0,788	5	7,84	5	3,04	5	1,8
В условиях ИК	Благоприятный	9	1,446	6	1,99	7	3,54**	4	5,74
	Неблагоприятный	12	0,332	9	5,08	10	12,8	9	10,82

* $p=0,01$, ** $p=0,02$.

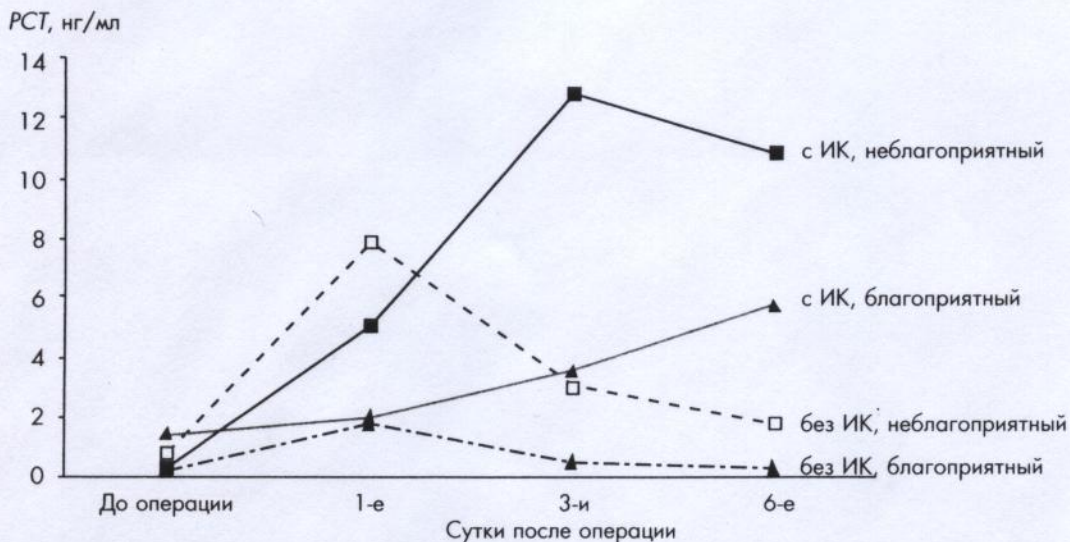


Рис. 3. Динамика уровня PCT у новорожденных в зависимости от вида операции и исхода

Частота значений биомаркеров, превышающих нормальное значение

Маркер	До операции	Сутки после операции		
		1-е	3-и	6-е
LBP, мкг/мл (норма – менее 20)	89% (8/9)	100% (11/11)	75% (3/4)	67% (4/6)
IL-6, пкг/мл (норма – менее 100)	33% (3/9)	55% (6/11)	Исследования не проводились	
IL-8, пкг/мл (норма – менее 50)	100% (9/9)	100% (11/11)	То же	

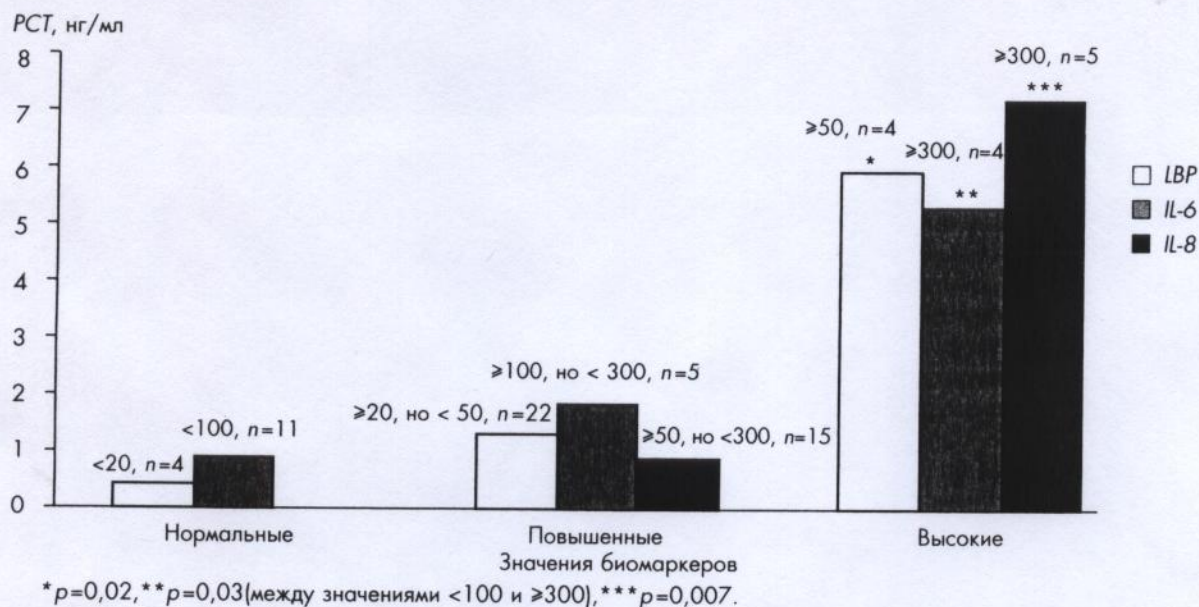


Рис. 4. Связь уровня PCT со значениями тестов на LBP (мкг/мл), IL-6 (пкг/мл) и IL-8 (пкг/мл) у новорожденных

изменения являются физиологическими, обусловлены адаптивной реакцией организма новорожденного в условиях постнатальной микробной колонизации и свидетельствуют об активации воспалительного ответа.

Оперативное вмешательство приводило к дальнейшей активации синтеза провоспалительных цитокинов и LBP. Нормализация уровня LBP произошла лишь у двоих детей к 6-м суткам после операции (табл. 3).

При сопоставлении концентраций исследованных биомаркеров выявлена статистически значимая прямая корреляция уровня PCT с LBP ($r=0,47$, $p=0,007$), с IL-6 ($r=0,49$, $r=0,02$) и с IL-8 ($r=0,61$, $p=0,004$). Градация уровня PCT в зависимости от значения LBP и интерлейкинов представлена на рис. 4.

Полученные данные показывают, что повышенные значения LBP и интерлейкинов наблюдали при выраженном системном ответе на микробную нагрузку, о чем свидетельствует высокий уровень PCT. Во всех четырех случаях при уровне LBP более 50 мкг/мл уровень PCT был более 2 нг/мл (2,06–9,96). При этом в двух случаях одновременно повышались уровни IL-6 и IL-8.

Заключение

Бактериальные инфекции и сепсис являются тяжелыми и, к сожалению, нередкими осложнениями после кардиохирургических вмешательств. Особенно остро эта проблема стоит у новорожденных с ВПС, перенесших операцию в первые дни жизни. Сравнительно высокая частота инфекционных осложнений в этой группе больных, помимо тяжести исходного состояния и объема оперативного вмешательства, обусловлена микробной агрессией, испытываемой новорожденным ребенком в условиях физиологического иммунодефицита и слабости тканевых барьеров.

Проведенное исследование показало, что еще на дооперационном этапе при отсутствии клинических признаков инфекции у 68% больных отмечался повышенный уровень PCT, а высокие уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 – в 33 и 100% случаев соответственно. Это свидетельствовало о повышенной микробной нагрузке, являющейся неблагоприятным фоном, повышающим риск развития послеоперационной инфекции.

Показано, что уровень PCT, равный или превышающий 0,345 нг/мл (тест sensitiv, норма –

до 0,25 нг/мл), можно использовать как прогностический в отношении развития инфекционных осложнений. Так, среди детей, развивших в послеоперационном периоде гнойно-септические осложнения, в 56% случаев уровень *PCT* до операции был более 0,345 нг/мл, а у пациентов с гладким послеоперационным периодом *PCT* > 0,345 нг/мл был лишь у 5 (24%) пациентов, причем только в двух случаях уровень *PCT* у них превышал 1 нг/мл.

Таким образом, с помощью прокальцитонинового теста возможно выявление больных, в отношении которых должен реализовываться принцип «инфекционной настроженности», что включает в себя индивидуальную разработку схемы периоперационной антибиотикопрофилактики с последующим тщательным клинико-микробиологическим мониторингом состояния пациента.

Течение бактериальных инфекций у новорожденных при несвоевременной диагностике и/или неадекватной терапии имеет склонность к быстрой генерализации с высоким риском неблагоприятного исхода. По нашим данным, у детей уже в первые сутки после кардиохирургических операций статистически значимо более высокий уровень *PCT* (5,08 нг/мл) наблюдали, если в дальнейшем у них присоединялись гнойно-септические осложнения, по сравнению с *PCT* 1,08 нг/мл в группе детей с гладким течением послеоперационного периода. Еще более высокий уровень *PCT* (7,7 нг/мл) был в тех случаях, когда развился синдром полиорганной недостаточности.

Важно заметить, что исход послеоперационного периода напрямую связан с массивностью микробной нагрузки. Так, у пациентов с неблагоприятным исходом уровень *PCT*, на всем протяжении наблюдения был выше, чем у выздоровевших детей (см. рис. 2).

Наш начальный опыт по периоперационному мониторингу уровня *LBP* и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) показал, что повышение их концентраций в крови происходит параллельно с повышением теста на *PCT*. *LBP* и интерлейкины – биомаркеры, которые могут применяться в комплексной лабораторной оценке состояния новорожденного, однако дополнительных практических рекомендаций при их клиническом использовании нам получить не удалось.

Выводы

1. Повышение уровня *PCT* в крови у новорожденных отражает выраженность системного воспалительного ответа бактериальной этиологии и может применяться как скрининговый тест, позволяющий исключить или подтвердить наличие бактериальной инфекции с первых дней жизни.

2. У значительного числа новорожденных с ВПС до операции присутствует избыточная микробная нагрузка, которая повышает риск развития послеоперационных осложнений.

3. Прогностическим значением в отношении развития инфекционных осложнений является уровень *PCT* до операции, равный или превышающий 0,345 нг/мл (чувствительность 83% при специфичности 62%).

4. Мониторинг уровня *PCT* позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода. Объективным доказательством этого являются более высокие уровни прокальцитонина (более 2 нг/мл) уже в первые сутки после операции у пациентов с неблагоприятным клиническим исходом вне зависимости от вида кардиохирургического вмешательства.

Литература

1. Белобородова, Н. В. Предварительные результаты исследования по оптимизации терапии карбапенемами у новорожденных в ОРИТ под контролем теста на *PCT* / Н. В. Белобородова, В. А. Гребенников, М. А. Траубе и др. // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 1–6.
2. Белобородова, Н. В. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности / Н. В. Белобородова, Д. А. Попов. – М., 2008.
3. Белобородова, Н. В. Заместительная иммунотерапия под контролем теста на прокальцитонин – новый подход к предупреждению манифестации инфекции в послеоперационном периоде у детей со сложными врожденными пороками сердца / Н. В. Белобородова, Д. А. Попов, К. В. Шаталов и др. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. – № 3. – С. 62–68.
4. Бирюкова, Т. В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т. В. Бирюкова, И. Г. Солдатова, Н. Н. Володин и др. // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 43–50.
5. Бокерия, Л. А. Инфекция в кардиохирургии / Л. А. Бокерия, Н. В. Белобородова. – М., НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007.
6. Бокерия, Л. А. Медиаторы воспалительной реакции при хирургическом лечении сложных врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения у новорожденных и грудных детей / Л. А. Бокерия, Д. Ш. Самуилова, Т. Б. Аверина и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 3. – С. 34–38.
7. Таболин, В. А. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В. А. Таболин, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева и др. // Int. J. Immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – С. 112–122.
8. Шабалов, Н. П. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика и лечение / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов // Академический медицинский журнал. – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 81–88.
9. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебн. пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 1.
10. Alcaraz, A. J. Different proinflammatory cytokine serum pattern in neonate patients undergoing open heart surgery. Relevance of IL-8 / A. J. Alcaraz, L. Manzano, L. Sancho et al. // J. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 238–245.
11. Angelone, D. F. Innate immunity of the human newborn is polarized toward a high ratio of IL-6/TNF-alpha production in vitro and in vivo / D. F. Angelone, M. R. Wessels, M. Coughlin et al. // Pediatr. Res. – 2006. – Vol. 60, № 2. – P. 205–209.
12. Appachi, E. Perioperative serum interleukins in neonates with hypoplastic left-heart syndrome and transposition of the great arteries / E. Appachi, E. Mossad, R. B. Mee, P. Bokesch // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 184–190.

13. *Arkader, R.* Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome / R. Arkader, E. J. Troster, M. R. Lopes et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91, № 2. – P.117–120.
14. *Assumma, M.* Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study / M. Assumma, F. Signore, L. Pacifico et al. // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46, № 10. – P. 1583–1587.
15. *Athhan, F.* Procalcitonin: a marker of neonatal sepsis / F. Athhan, B. Akagündüz, F. Genel et al. // *J. Trop. Pediatr.* – 2002. – Vol. 48, № 1. – P. 10–14.
16. *Behrendt, D.* Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants / D. Behrendt, J. Dembinski, A. Heep, P. Bartmann // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 551–554.
17. *Bonac, B.* Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates / B. Bonac, M. Derganc, B. Wraber, S. Hojker // *Pflugers Arch.* – 2000. – Vol. 440 (Suppl. 5). – P. 72–74.
18. *Buck, C.* Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection / C. Buck, J. Bunschu, H. Gallati et al. // *Pediatrics.* – 1994. – Vol. 93, № 1. – P. 54–58.
19. *Chiesa, C.* Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge / C. Chiesa, A. Panero, J. F. Osborn et al. // *Clinical Chemistry.* – 2004. – Vol. 50. – P. 279–287.
20. *Franz, A. R.* Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants / A. R. Franz, M. Kron, F. Pohlandt, G. Steinbach // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18, № 8. – P. 666–671.
21. *Gessler, P.* CXC-chemokine stimulation of neutrophils correlates with plasma levels of myeloperoxidase and lactoferrin and contributes to clinical outcome after pediatric cardiac surgery / P. Gessler, R. Pretre, V. Hohl et al. // *Shock.* – 2004. – Vol. 22, № 6. – P. 513–520.
22. *Guibourdenche, J.* Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting / J. Guibourdenche, A. Bedu, L. Petzold et al. // *Ann. Clin. Biochem.* – 2002. – Vol. 39, (Pt. 2). – P. 130–135.
23. *Hammer, S.* Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / S. Hammer, A. T. Fuchs, C. Rinker et al. // *Acta Cardiol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 624–629.
24. *Hovels-Gurich, H. H.* Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation / H. H. Hovels-Gurich, K. Schumacher, J. F. Vazquez-Jiminez et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 73. – P. 601–609.
25. *Kaden, J.* Lipopolysaccharide-binding protein as a new and reliable infection marker after kidney transplantation / J. Kaden, P. Zwerenz, H. G. Lambrecht, R. Dostatni // *Transpl. Int.* – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 163–172.
26. *Kordek, A.* Umbilical cord blood serum procalcitonin concentration in the diagnosis of early neonatal infection / A. Kordek, S. Giedrys-Kalemba, B. Pawlus et al. // *J. Perinatol.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 148–153.
27. *Lapillonne, A.* Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants / A. Lapillonne, E. Basson, G. Monneret et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 18, № 351. – P. 1211–1212.
28. *Lequier, L. L.* Preoperative and Postoperative Endotoxemia in Children With Congenital / L. L. Lequier, H. Nikaidoh, S. R. Leonard et al. // *Heart Disease Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 1706–1712.
29. *Levy, O.* Innate immunity of the human newborn: distinct cytokine responses to LPS and other Toll-like receptor agonists / O. Levy // *J. Endotoxin. Res.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 113–116.
30. *Lin, E.* Inflammatory cytokines and cell response in surgery / E. Lin, S. E. Calvano, S. F. Lowry // *Surgery.* – 2000. – Vol. 127. – P. 117–126.
31. *Lopez Sastre, J. B.* Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin / J. B. Lopez Sastre, D. Perez Solis, V. Roques Serradilla et al. // *BMC Pediatr.* – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 16.
32. *Madhok, A. B.* Pediatric Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease / A. B. Madhok, K. Ojamaa, V. Haridas et al. // *Cardiol.* – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 408–413.
33. *Masiá, M.* Serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein as a biochemical marker to differentiate microbial etiology in patients with community-acquired pneumonia / M. Masiá, F. Gutiérrez, B. Llorca et al. // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50, № 9. – P. 1661–1664.
34. *Michalik, D. E.* Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery / D. E. Michalik, B. W. Duncan, R. B. Mee et al. // *Cardiol. Young.* – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 48–53.
35. *Monneret, G.* Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections / G. Monneret, J. M. Labaune, C. Isaac et al. // *Acta Paediatr.* – 1997. – Vol. 86, № 2. – P. 209–212.
36. *Ng, P. C.* Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants / P. C. Ng, K. Li, T. F. Leung et al. // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, № 6. – P. 1181–1189.
37. *Pavcnik-Arnol, M.* Lipopolysaccharide-binding protein, lipopolysaccharide, and soluble CD14 in sepsis of critically ill neonates and children / M. Pavcnik-Arnol, S. Hojker, M. Derganc // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 1025–1032.
38. *Resch, B.* Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate / B. Resch, W. Gusenleitner, W. D. Müller // *Acta Paediatr.* – 2003. – Vol. 92, № 2. – P. 243–245.
39. *Sachse, C.* Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection / C. Sachse, F. Dressler, E. Henkel // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol. 44. – P. 1343–1344.
40. *Van Rossum, A. M.* Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children / A. M. van Rossum, R. W. Wulkan, A. M. Oudesluys-Murphy // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 10. – P. 620–630.

Поступила 25.10.2008