



Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ СЕЛЕНАЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ СЕПСИСОМ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43/38/2.
E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Цель: разработка диагностических критериев сепсиса, позволяющих раннее назначение селеназы, у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС), находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с РДС и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ. Обследовано 100 новорожденных детей находящихся в критическом состоянии.

Результаты: в процессе исследования методом «деревьев решений» сформулированы диагностические правила выделения сепсиса с точностью 77,78%, чувствительностью 84% и специфичностью 75,38%.

Выводы: использование диагностических правил позволит заподозрить сепсис уже на этапе поступления в реанимационное отделение, что, в свою очередь, послужит основанием к назначению селеназы и будет способствовать выделению тех пациентов, которым селен нужен в первую очередь.

Ключевые слова: селен, сепсис, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA OF APPOINTMENT OF SELENAZA AT NEWBORNS WITH THE RESPIRATORY DISTRESS-SINDROMOM COMPLICATED BY SEPSIS

*Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43/38/2 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia.
E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Purpose: development of diagnostic criteria of the sepsis, allowing early appointment of selenase, at newborns with the respiratory distress syndrome (RDS) being on artificial ventilation of lungs (AVL).

Materials and methods: controlled randomized blind clinical test of application of selenase at newborns with RDS and perinatal defeat of TsNS being on the AVL was carried out. 100 newborn children being in a critical condition were surveyed.

Results: during the study, the method of «decision trees», formulated diagnostic rules of allocation of sepsis, with an accuracy of 77,78%, sensitivity of 84% and specificity of 75,38%.

Summary: The use of diagnostic rules will be suspected sepsis, at the stage of admission to the intensive care unit, which, in turn, serve as the basis for appointment selenazy and will assist in those patients who need selenium first.

Key words: selenium, sepsis (SIRS), respiratory distress syndrome of newborns.



Введение

Не вызывает сомнения тот факт, что интенсивное внедрение в практику новейших методов лечения респираторной патологии позволило значительно снизить уровень перинатальной смертности. Однако частота развития бактериальных осложнений, возникающих в связи с применением различных видов респираторной терапии остается на высоком уровне. В отделениях реанимации или палатах интенсивной терапии, количество бактериальных инфекций, по данным различных авторов, составляет от 24 до 55% [1, 2].

Более того, одним из самых серьезных осложнений, встречающихся у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС до сих пор остается синдром системной воспалительной реакции (SIRS) или сепсис, количество летальных исходов при котором достигает порядка 15 - 50% [3, 4].

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению селена (селеносодержащих препаратов) на организм, который способен влиять на причинно-следственные механизмы развития тяжелых инфекций, а также контролировать и ограничивать свободно радикальное окисление липидов, тем самым предотвращая функциональные органно-системные расстройства [5, 6, 7].

Проанализировав многочисленные литературные данные о применении (назначении) селеназы, мы пришли к выводу о том, что нет конкретных диагностических критериев, которые позволили бы назначить данный препарат новорожденным с РДС и перинатальным поражением ЦНС.

Описанные в аннотации показания к применению носят достаточно обобщенный характер, в частности: длительное парентеральное питание, несбалансированное и неполноценное питание, нарушение пищеварения и всасывания, программный диализ, длительное воздействие солей тяжелых металлов, период беременности и грудного вскармливания, - и нет четких рекомендаций к назначению селеназы у детей с вышеуказанной патологией.

Также большое количество исследований убедительно доказали высокую эффективность применения селена при сепсисе, однако не встречается ни одного указания на то, что было бы возможным как можно раньше назначить селеназу и не допустить, либо предотвратить развитие SIRS.

Все это в совокупности способствовало более тщательному и детальному анализу данных нашего исследования, а также возникла мысль о поиске маркеров, способных с высокой степенью достоверности предсказать необходимость назначения селеназы уже на этапе поступления в реанимационное отделение, что и определяет актуальность настоящих исследований.

Цель исследования - разработка диагностических критериев, позволяющих заподозрить возникновение септического процесса на этапе поступления в реанимационное отделение (АРО), на основании которых будет назначена селеназа, с целью снижения частоты развития бактериального сепсиса и, в свою очередь, летальности у новорожденных в критических состояниях, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы

На базе детского реанимационного отделения ФГБУ «Ростовского НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава

России, было проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание эффективности селенита натрия (торговое название Selenase, Biosyn, Германия) у новорожденных имеющих респираторную патологию и находящихся на ИВЛ.

Настоящее исследование было согласовано и одобрено локальным независимым этическим комитетом (ЛНЭК) (согласно выписке из протокола № 18/2, от 26.11.2008) и проводилось с учетом предварительно полученного информированного согласия родителей ребенка.

В работу было включено 100 новорожденных, имеющих респираторную патологию и получающих респираторную терапию в виде ИВЛ.

Все дети поступили в наше отделение в возрасте $2 \pm 1,8$ дня, родились в сроке гестации $39,2 \pm 1,2$ недели, массой тела 3750 ± 450 граммов, от матерей в возрасте $30 \pm 5,4$ года, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, с оценкой по шкале Апгар $4,2 \pm 1,1$ балл. В связи с тяжестью состояния, обусловленной выраженными явлениями дыхательной недостаточности (бледность кожных покровов, акроцианоз, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, гипоксемия: $pO_2 < 50$ мм.рт.ст, гиперкапния: $pCO_2 > 45$ мм.рт.ст, выраженный смешанный ацидоз: $pH < 7,28$), все дети были интубированы и переведены на ИВЛ в родильном зале с последующей транспортировкой в реанимационное отделение в первые часы жизни. В АРО новорожденным назначалась стандартная интенсивная терапия принятая в отделении.

При поступлении в реанимационное отделение и до начала терапии у пациентов, вошедших в исследование, в строго асептических условиях была взята кровь из центральной или периферической вены для определения основных показателей общего клинического анализа крови (ОАК).

ОАК исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе "CelltacF" MEK-8222/J/K, (Япония) однократно, только при поступлении ребенка в АРО.

Именно этот анализ мы попытались использовать в качестве идентификации маркеров для назначения селеназы. Дело в том, что при введении данного препарата нами замечены достоверные статистически значимые изменения как со стороны «красной», так и со стороны показателей «белой» крови. Учитывая то обстоятельство, что без общего клинического анализа крови не обходится ни одна постановка диагноза и для его выполнения требуется минимум времени (5-7 минут), минимум объема крови (0,3-0,5 мл), и минимум усилий для интерпретации, принято решение детально изучить именно эти показатели.

Анализ и обработку статистических данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Meraстат» и Statistica-6.

Результаты и обсуждение

Прежде чем приступить к выполнению поставленной задачи, нами проведен тест Колмогорова-Смирнова в среде п.п.п. Statistica 6, с целью проверки вида распределения данных. К нормальному распределению данных нашего исследования относятся: количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, нейтрофилов, АОРР, SOD, кальций, глюкоза.

Кроме того, по результатам нашего исследования был проведен анализ с целью обнаружения артефактов («ди-



ких» точек), а также предварительной оценки проявления септической инфекции и пневмонии в численных значениях определенных показателей. Проанализировав данные ОАК, нами не было выявлено каких-либо сочетаний, характерных для диагнозов: сепсис и пневмонии.

Далее проводился анализ по точкам CutOff, в результате которого выяснилось, что использование ROC – кривых для определения соответствующих точек не позволяют сформулировать диагностическое правило, так как чувствительность и специфичность такой диагностики не превышали 60%.

Совершенно очевидно, что данная система является нелинейной и при построении диагностического правила, скорее всего, должен быть использован метод логистической регрессии (МЛР).

Принимая во внимание вышеуказанное обстоятельство, после предварительной кодификации, при которой за «0» обозначили все случаи патологий (РДС, пневмонии, меконийно-аспирационный синдром, меконийно-аспирационная пневмония), а за «1» - все случаи септического процесса, был произведен и рассмотрен многофакторный логистический анализ регресса с пошаговым условным выбором переменных (табл. 1).

Таблица 1

Подборка факторов с высокой диагностической ценностью

№	Подборка факторов					ТОЧНОСТЬ	ЧУВСТВИТ.	СПЕЦИФИЧН.
1	Эри	Базоф	Fshunt	Ca ++	GSH-Px	69,57%	88,89%	57,14%
2	Нв	Ней	Лф	GSH-Px	SOD	52,17%	77,78%	35,71%
3	Нт	Лей	Ней	Мон	Базоф	70,65%	77,78%	68,92%
4	Лей	Ней	Мон	Базоф		18,48%	77,78%	4,05%
5	Лей	Ней	Базоф			63,04%	77,78%	59,46%

Исходя из данных таблицы 1, следует, что большей диагностической ценностью обладает комбинация факторов под № 3, включающая: гематокрит, лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, базофилы.

Указанный выше набор факторов обозначился как

лучший прогнозирующий порог с точностью 70,65%, чувствительностью 77,78% и специфичностью 68,92%.

Следующим шагом, мы провели анализ и оценили вклад каждого показателя в построении диагностического правила (рис. 1).

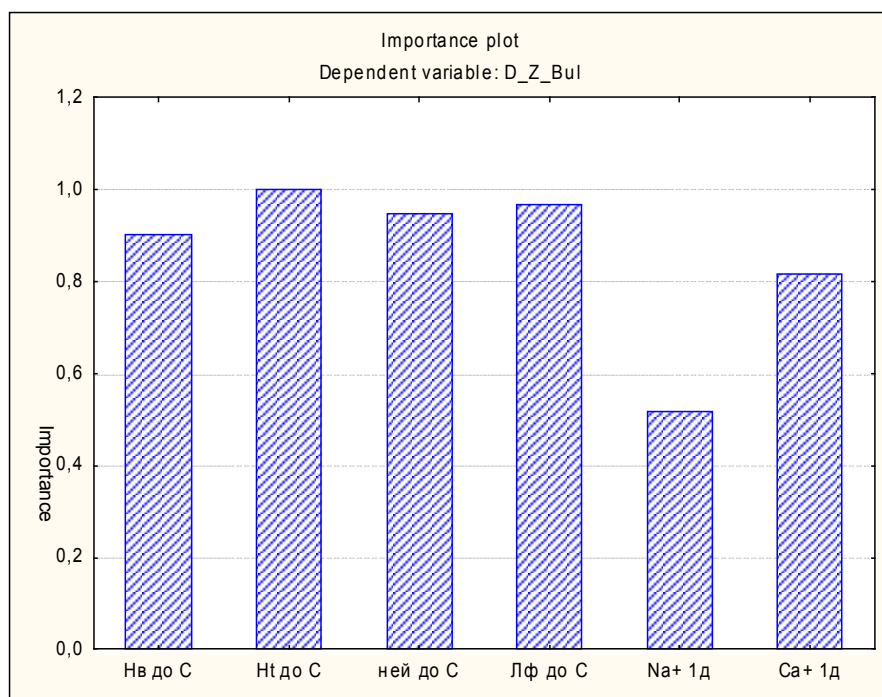


Рис. 1. Вклад показателей в построении диагностического правила.



Данные, представленные на рисунке 1, не только не противоречат, но и еще раз подтверждают точность выбора переменных логистической модели регрессии. То есть наибольший вклад в диагностике септического процесса приходится на гематокрит, лимфоциты, нейтрофилы (лейкоциты), гемоглобин.

Для дальнейшей проверки правильности определения набора факторов, влияющих на проявление септического процесса, нами был использован метод «деревьев решений» по алгоритму CART [8].

В ходе анализа с помощью вышеуказанного метода были установлены показатели, которые позволили сформулировать следующие диагностические правила:

1) если лейкоциты крови $\geq 22,5 \times 10^9/\text{л}$, то это однозначно следует расценивать как проявление сепсиса;

2) если лейкоциты крови $\leq 10,85 \times 10^9/\text{л}$ и $\text{Ht} > 39,5$ - сепсис.

Диагностическое правило, построенное по алгоритму CART, дает более высокую точность (77,78%) и чувствительность (84%) выделения сепсиса, по сравнению с МЛР, однако имеет место некоторое снижение специфичности (75,38%), хотя, в сравнении с логистической моделью регресса, специфичность, в данном алгоритме, также выросла (табл. 2).

Таблица 2

Диагностическое правило по методу
«деревьев решений»

ТОЧНОСТЬ	(ИП+ИО)/ (ИП+ИО+ЛП+ЛО)	77,78%
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ИП/(ИП+ЛО)	84,00%
СПЕЦИФИЧНОСТЬ	ИО/(ИО+ЛП)	75,38%

Исходя из представленных данных таблицы 2, очевидно, что из 100 пациентов, поступивших в АРО и имеющих респираторную патологию и перинатальное поражение ЦНС, у 84 детей будет заподозрен (диагностирован) сепсис уже на этапе поступления, что позволит нам в кратчайшие сроки назначить селеносодержащие препараты.

Даже если, в каких-то случаях, нами будет проведена гипердиагностика сепсиса, на основании которой мы назначим селеназу пациенту в критическом состоянии, то мы, по крайней мере, не навредим ребенку, так как в применении последней практически отсутствуют противопоказания. Считаем необходимым напомнить, что к основным противопоказаниям относятся: интоксикация селеном (у детей практически не встречается) [9, 10] и индивидуальная непереносимость.

Заключение

В заключении еще раз подчеркнем, что целью данной работы ни в коем случае не являлось совершение какого-то открытия в диагностике сепсиса (это и так всем давно известно и не подлежит дискуссии), скорее наоборот. Наша задача состояла в том, чтобы на основании самого простого недорого быстрого и доступного всем анализа (ОАК делается в любой клинике) выявить те показатели, которые с большой долей вероятности способны заподозрить предрасположенность к развитию синдрома системной воспалительной реакции, у новорожденных с РДС и перинатальным поражением ЦНС на этапе поступления в реанимационное отделение для того, чтобы не назначать селеназу всем подряд, а выявить только тех пациентов, которые нуждаются в ней в большей степени.

ЛИТЕРАТУРА

- Девис П.А., Готефорс Л.А. Бактериальные инфекции у плода и новорожденного/ Пер. с англ. – М.: Медицина, 1987. – С. 34–56.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: Изд. Мокиев, 2001. – С. 44–45.
- Angstwurm M., Schottdorf J., Schohl J. et al. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome // Crit. Care Med. 1999. Vol. 27. P. 1807–1813.
- Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений // Вестн. интенс. тер. – 2001. – № 31. – С. 9–14.
- Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности: обзорная информация. Экология моря, НАН Украины. 2000; 54: 83–6.
- Тутельян В.А. с соавт. Селен в организме человека. М., изд. РАМН. 2002; 224 с.
- Голубкина Н.А., Скальный А.В., Соколов Я.А., Щелкунов Л.Ф. Селен в медицине и экологии. М.: Издательство КМК. 2002. – С. 134.
- Breiman L, Friedman J.N. 1984. Classification and regression trees. Monterey, CA: Wadsworth&Brooks/ Cole Advanced Books&Soft warl. ISBN. 978-0-412-04841-8.
- Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Микроэлементные комплексы в клинической медицине. 2002. <http://medi.ru/doc/321301.htm> (дата обращения 12.04.2013).
- Heyland D.K., Dhaliwal R., Day A.G. et al. 2008. Critical Care Nutrition Group. Supplemental antioxidant nutrients: parenteral selenium. http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/11.2_selenium_07.pdf. (дата обращения 12.04.2013).

ПОСТУПИЛА 14.04.2013