

Zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca po zmodyfikowanej operacji metodą Norwooda



Systemic inflammatory response syndrome in children with hypoplastic left heart syndrome after a modified Norwood operation

Tomasz Składzień, Elżbieta Wójcik, Janusz Skalski

Klinika Kardiologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (4): 403–406

Streszczenie

Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) może rozwinąć się w wyniku wszystkich rozległych zabiegów kardiologicznych, m.in. u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca (ang. *hypoplastic left heart syndrome* – HLHS) po każdym etapie leczenia operacyjnego wady jako powikłanie skomplikowanej procedury operacyjnej.

Dokonano analizy prospektywnej w grupie dzieci z HLHS leczonych metodą zmodyfikowanej operacji Norwooda w Klinice Kardiologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie w latach 2007–2009. Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów, w tym 26 (86,7%) noworodków płci męskiej i 4 (13,4%) płci żeńskiej.

Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej stwierdzano u 14 (46,6%) pacjentów. W badanej grupie 30 dzieci zmarło 7 (23,3%), w tym u 5 wystąpił SIRS. Czas pobytu w szpitalu wynosił średnio 44,4 dnia (8–138 dni), a czas pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosił średnio 18,5 dnia (6–82 dni).

Dzieci, u których wystąpiła uogólniona reakcja zapalna, wymagały dłuższej hospitalizacji jak i pobytu na oddziale intensywnej terapii. W grupie dzieci z HLHS, u których wystąpiły objawy SIRS, zanotowano wyższą śmiertelność w porównaniu z grupą dzieci z HLHS bez objawów SIRS. Wykazano także, iż długość czasu krążenia pozaustrojowego wpływała na wystąpienie SIRS w okresie pooperacyjnym.

Słowa kluczowe: zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), zespół niedorozwoju serca lewego (HLHS), powikłania pooperacyjne.

Wstęp

Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) to nasilona

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) may develop following all extensive cardiac surgical procedures, like in children with hypoplastic left heart syndrome (HLHS), after each stage of surgical treatment of the defect, as a complication of a complex surgical procedure.

A prospective analysis was performed in a group of children with hypoplastic left heart syndrome treated with a modified Norwood operation at the Paediatric Cardiosurgery Department of the Polish-American Paediatric Institute in Krakow, in 2007–2009. The study group consisted of 30 patients, including 26 (86.7%) male and 4 (13.4%) female neonates.

SIRS was found in 14 (46.6%) patients. In the study group of 30 children, seven (23.3%) died, including five with SIRS and two without SIRS.

The study group included 30 children, SIRS was found in 14 (46.6%) patients; seven (23.3%) of 30 children died, including five with SIRS and two without SIRS. Average hospitalization time was 44.4 days (8–138 days), and stay at the intensive care unit was on average 18.5 days (6–82 days).

Children in whom generalised inflammatory response developed required more extensive hospitalisation and stay at the Intensive Care Unit. In the group of children with HLHS, patients with SIRS had higher mortality rate compared to the group with HLHS and non-SIRS symptoms. It also showed that the length of time of cardiopulmonary bypass affect the occurrence of SIRS in the postoperative period.

Key words: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), hypoplastic left heart syndrome (HLHS), postoperative complication.

reakcja zapalna będąca skutkiem urazu operacyjnego. Może rozwinąć się po każdym rozległym zabiegu kardiologicznym.

Adres do korespondencji: lek. med. Tomasz Składzień, ul. Lubostroń 33/44, 30-383 Kraków, Polska, tel. +48 506 602 250, e-mail: t.skladzien@interia.pl

Na podstawie danych prezentowanych na Konferencji Zgodności American College of Chest Physicians oraz Society for Critical Care Medicine [1] zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej u dzieci rozpoznaje się, gdy wystąpią dwa lub więcej z następujących objawów:

- temperatura ciała powyżej 38°C lub poniżej 36°C – poza bezpośrednim okresem pooperacyjnym (tj. w ciągu pierwszych 4 godz. po przekazaniu pacjenta z bloku operacyjnego),
- częstość akcji serca powyżej 160/minutę po wykluczeniu hipowolemii po zabiegu kardiochirurgicznym,
- zawartość pCO₂ poniżej 32 mm Hg (z wyjątkiem dzieci, u których stosowano planową hiperwentylację),
- stężenie leukocytozy powyżej 19 000/mm³ lub poniżej 4000/mm³.

Cel pracy

Celem pracy było określenie:

- 1) przedoperacyjnych czynników ryzyka rozwoju SIRS u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca (ang. *hypoplastic left heart syndrome* – HLHS),
- 2) częstości występowania SIRS u dzieci z HLHS po pierwszym etapie operacji zmodyfikowaną metodą Norwooda,
- 3) wpływu krążenia pozaustrojowego na wystąpienie SIRS w okresie pooperacyjnym,
- 4) wpływu SIRS na przebieg okresu pooperacyjnego i rokowanie w tej grupie pacjentów.

Materiał i metody

Dokonano analizy prospektywnej w grupie dzieci z HLHS leczonych metodą zmodyfikowanej operacji Norwooda w Klinice Kardiochirurgii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie w latach 2007–2009. Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów, w tym 26 (86,7%) noworodków płci męskiej i 4 (13,4%) płci żeńskiej. Wśród nich było 25 dzieci urodzonych o czasie (38.–41. Hbd) oraz 5 urodzonych przedwcześnie (35.–37. Hbd), średnia urodzeniowa masa ciała wynosiła 3276 g (2180–4420 g), w tym 3 dzieci miało masę ciała poniżej 2500 g. Stan noworodków oceniony był jako dobry u 28 dzieci (punktacja w skali

Apgar w 5. min: 8–10) i jako średni u 2 dzieci (7 pkt w skali Apgar w 5. min). Średnia punktacja Apgar w badanej grupie wynosiła 9,23.

Dane dotyczące przebiegu ciąży i okresu okołoporodowego uzyskano z wywiadu od rodziców oraz z książeczek zdrowia dziecka. Oceniany był stan ogólny noworodka przy przyjęciu do szpitala i wyniki badań dodatkowych. U 18 dzieci stwierdzono cechy restrykcyjnego przepływu międzyprzedsionkowego. Uwzględniono dane anestezjologiczne z protokołu znieczulenia oraz z karty pooperacyjnej opieki po zabiegu aż do dnia wypisania do domu. Analizowano przebieg gojenia rany operacyjnej, zaznaczając dokładnie wszystkie ewentualne nieprawidłowości.

Podczas znieczulenia ogólnego stosowano pankuronium, ketaminę oraz fentanyl. Wszystkie operacje zostały przeprowadzone w głębokiej hipotermii z zatrzymaniem krążenia pozaustrojowego. Do primingu używano następujących leków: heparyna w dawce 4 mg/kg m.c., solumedrol w dawce 30 mg/kg m.c., mannitol w dawce 1,5 g/kg m.c. oraz furosemid w dawce 1 mg/kg m.c.

W ocenie ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej po operacji, zgodnie z kryteriami SIRS przedstawionymi we wstępie pracy, uwzględniono temperaturę ciała operowanego, a w razie utrzymującej się gorączki kształt krzywej z poszczególnych dni oraz wyniki badań morfologii krwi i równowagi kwasowo-zasadowej.

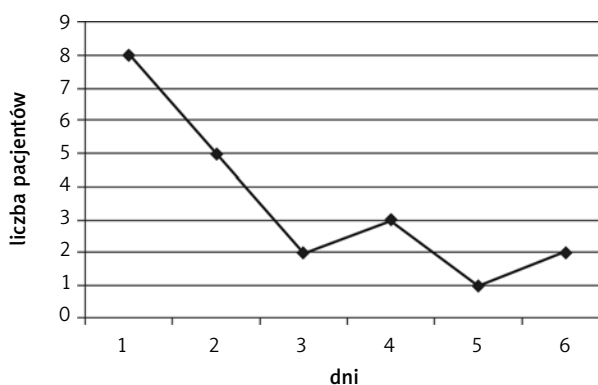
Każde dziecko przyjmowane na oddział intensywnej opieki kardiochirurgicznej po zabiegu operacyjnym miało wykonywane badania hematologiczno-biochemiczne, na które składały się: morfologia z rozmazem krwi oznaczanym metodą automatyczną raz dziennie oraz badanie równowagi kwasowo-zasadowej. U dzieci w okresie okołoperacyjnym stosowano rutynowo ceftazydim, a u dzieci z pozostawioną otwartą klatką piersiową dodatkowo włączano wankomycynę oraz flukonazol w dawce terapeutycznej.

Wyniki

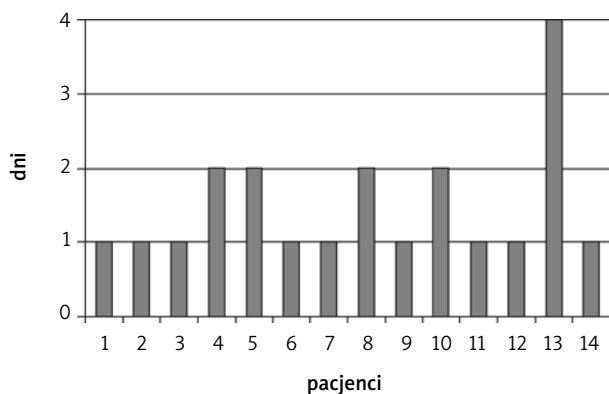
Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej stwierdzono u 14 (46,6%) pacjentów.

Tab. I. Dane urodzeniowe dzieci z HLHS z podziałem na podgrupę bez SIRS i z SIRS

	Bez SIRS	SIRS	Cała grupa	Razem
płeć żeńska	1	3	4 (13,3%)	30 (100%)
płeć męska	15	11	26 (86,7%)	
poród o czasie (38.–41. Hbd)	12	13	25 (83,4%)	30 (100%)
poród przedwczesny (35.–37. Hbd)	4	1	5 (16,6%)	
masa urodzeniowa > 2500 g	14	13	27 (90%)	30 (100%)
masa urodzeniowa < 2500 g	2	1	3 (10%)	
Apgar 8–10 pkt (5. min)	15	13	28 (93,7%)	30 (100%)
Apgar 7 pkt (5. min)	1	1	2 (6,3%)	



Ryc. 1. Występowanie SIRS w zależności od czasu po przeprowadzonej operacji



Ryc. 2. Czas trwania objawów SIRS u poszczególnych pacjentów

Wystąpienie SIRS u pacjentów w kolejnych dobach pooperacyjnych przedstawiono na ryc. 1.

W okresie przedoperacyjnym w badanej grupie 3 dzieci wymagało respiratoterapii, a 5 otrzymywało wlew ciągły dopaminy w dawce 3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min. Jeden pacjent przebył w okresie przedoperacyjnym zakażenie uogólnione i jeden zakażenie dróg moczowych. U wszystkich dzieci, które w okresie przedoperacyjnym wymagały sztucznej wentylacji ($n = 3$; 10%), wystąpił SIRS.

U jednego z leczonych dzieci współwystępowała dodatkowa wada serca w postaci całkowitego nieprawidłowego spływu żył płucnych, a u jednego potwierdzono badaniem genetycznym zespół Turnera.

W badanej grupie 30 dzieci zmarło 7 (23,3%), w tym 5 z SIRS. Wśród dzieci, które zmarły, nie było przedwcześnie urodzonych ani z masą urodzeniową poniżej 2500 g. W grupie bez SIRS jedno dziecko miało współtowarzyszącą wadę serca w postaci całkowitego nieprawidłowego spływu żył płucnych, a jedno z dzieci w okresie pooperacyjnym wymagało zastosowania pozaustrojowego utlenowania krwi (ang. *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) ze wspomaganie krążenia.

Wśród 18 dzieci z restrykcyjnym przepływem międzyprzedsionkowym u 9 (50%) rozwinął się w okresie pooperacyjnym SIRS.

W grupie z SIRS zmarło 5 dzieci, w tym 3, które wymagały w okresie pooperacyjnym ECMO. W całej grupie czas pobytu w szpitalu wynosił średnio 44,4 dnia (8–138 dni), a czas pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosił średnio 18,5 dnia (6–82 dni).

Omówienie

Zabieg kardiologiczny w krążeniu pozaustrojowym (ang. *extracorporeal circulation* – ECC) może wywołać reakcję zapalną poprzez uraz chirurgiczny, utratę krwi bądź przetoczenia krwi i płynów krwiopochodnych oraz hipotermię [2]. Uważa się, że odpowiedź zapalną ustroju na ECC aktywuje złożony proces patofizjologiczny, oparty o potrójny mechanizm. Pierwszy związany jest z przepływem krwi przez oksygenator i układ drenów oraz kontaktowanie się

Tab. II. Zestawienie ocenianych parametrów w grupie dzieci z HLHS z podziałem na podgrupę bez SIRS i z SIRS

	Bez SIRS ($n = 16$)	SIRS ($n = 14$)	Cała grupa ($n = 30$)
czas [min] krążenia pozaustrojowego	80	90	85
czas [min] zatrzymania krążenia pozaustrojowego	54,4	54,3	54,35
liczba dni (średnio) na oddziale intensywnej opieki	11,19	26,86	18,5
liczba dni (średnio) w szpitalu	37,75	52,07	44,4
ECMO (liczba pacjentów)	1	3	4 (13,3%)
zgoni (liczba pacjentów)	2	5	7 (23,3%)

jej z niefizjologicznymi powierzchniami aparatury [3–8]. Drugi to reakcja na niedokrwiennie uszkodzenie tkanek związane z zatrzymaniem krążenia i reperfuzją [9–11]. Wznowienie krążenia szczególnie związane jest z aktywacją czynników odpowiedzialnych za reakcję zapalną. Trzeci mechanizm to endotoksemia, która może bezpośrednio wywołać reakcję zapalną. Zmniejszona perfuzja przez naczynia trzewne jest często odnotowywana podczas ECC i na jego skutek. Może to powodować zniszczenie śluzówki jelita, które ułatwia przemieszczenie się endotoksyn do krwi [2, 5].

U dzieci, szczególnie u noworodków i niemowląt, mechanizmy układu odpornościowego nie są dojrzałe, co predysponuje do ciężkiego przebiegu i uogólnienia procesów zapalnych.

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa, SIRS rozpoznawany jest u ok. 21,9% pacjentów pediatrycznych operowanych w krążeniu pozaustrojowym [17]. Pacjenci z HLHS stanowią jedną z najtrudniejszych grup wśród dzieci z wrodzonymi wadami serca. W niniejszym opracowaniu w badanej grupie dzieci z HLHS uogólniona reakcja zapalna po operacji zmodyfikowaną metodą Norwooda wystąpiła aż u 46,6% pacjentów. Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej wystąpił u wszystkich dzieci, które w okresie przedoperacyjnym wymagały sztucznej wentylacji ($n = 3$; 10%).

W ciągu ostatnich lat zaprezentowano kilka badań nad SIRS u osób leczonych chirurgicznie. D'Journo i wsp. wykazali, że wystąpienie SIRS u pacjentów po leczeniu chirurgicznym przeżytku predysponuje do liczniejszych powikłań pooperacyjnych [12]. W naszych badaniach stwierdziliśmy, iż wystąpienie SIRS istotnie wydłużało czas pobytu w szpitalu, podobne obserwacje przedstawili Napolitano i wsp., ale u pacjentów pourazowych [15].

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się też prace z zakresu kardiologii, w których wykazano negatywny wpływ obecności objawów SIRS na przeżywalność [13, 14]. W naszej grupie dzieci z HLHS, u których wystąpiły objawy SIRS, zanotowano wyższą śmiertelność w porównaniu z grupą dzieci z HLHS bez objawów SIRS.

Chociaż mechanizmy zespołu SIRS są złożone, jego kryteria są pozwalają na obiektywną ocenę stanu klinicznego pacjenta [16]. Na podstawie własnych obserwacji stwierdzamy,

że rozpoznanie SIRS wyodrębnia grupę pacjentów wymagających dłuższego leczenia i ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności w porównaniu z grupą bez SIRS. Uwzględniając jednak, że badana grupa obejmowała pacjentów tylko z HLHS, uzasadnione wydają się dalsze badania u dzieci z innymi wadami serca, jak też u pacjentów niekardiologicznych.

Wnioski

U noworodków z HLHS przedoperacyjna respiratoroterapia istotnie wpływa na wystąpienie SIRS w okresie pooperacyjnym.

Wydłużenie czasu ECC zwiększa ryzyko wystąpienia SIRS w okresie pooperacyjnym.

Wystąpienie SIRS przedłuża czas hospitalizacji i zwiększa ryzyko śmiertelności.

Dzieci z HLHS wymagają zwiększonej opieki pooperacyjnej ze względu na częste występowanie u nich SIRS w przebiegu pooperacyjnym.

Piśmiennictwo

1. Lucy Lum Chai See. [Bloodstream infection in children] *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S42-S44.
2. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-252.
3. Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young* 2003; 13: 228-239.
4. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Dekel B, Paret G. The inflammatory response following cardiopulmonary bypass – a new target for therapeutic intervention? A review. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 655-661.
5. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 715-720.
6. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion* 2003; 19 (Suppl. 1): 5-12.
7. Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21: 453-464.
8. Asimakopoulos G. The inflammatory response to CPB: the role of leukocyte filtration. *Perfusion* 2002; 17 (Suppl.): 7-10.
9. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 671-79.
10. Nieman G, Searles B, Carney D, McCann U, Schiller H, Lutz C, Finck C, Gatto LA, Hodell M, Picone A. Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: a review of pathogenesis and treatment. *J Extra Corpor Technol* 1999; 31: 202-210.
11. Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery* 2005; 3: 129-140.
12. D'Journo XB, Michelet P, Marin V, Diesnis I, Blayac D, Doddoli C, Bongrand P, Thomas PA. An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1144-1151.
13. Norwood MG, Bown MJ, Lloyd G, Bell PR, Sayers RD. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 292-298.
14. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003; 37: 600-606.
15. Napolitano LM, Ferrer T, McCarter RJ Jr, Scalea TM. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. *J Trauma* 2000; 49: 647-652.
16. Stephenson JA, Gravante G, Butler NA, Sorge R, Sayers RD, Bown MJ. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)-Number and Type of Positive Criteria Predict Interventions and Outcomes in Acute Surgical Admissions. *World J Surg* 2010; Nov;34(11):2757-2764.
17. da Costa Soares LC, Ribas D, Spring R, Ferreira da Silva JM, Miyague NI. Clinical Profile of Systemic Inflammatory Response after Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 127-133.