

© Коллектив авторов, 2015

Н.В. Белобородова¹, И.Б. Дмитриева¹, Е.А. Черневская¹, А.Ю. Разумовский²,
И.И. Афуков², Л.В. Павлушкина²

МОНИТОРИНГ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕБЕНКА 1,5 МЕСЯЦЕВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СЕПСИСА*

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского»,
²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» ДЗМ, Москва, РФ

N.V. Beloborodova¹, I.B. Dmitrieva¹, E.A. Chernevskaya¹, A.Y. Razumovskiy²,
I.I. Afukov², L.V. Pavlushkina²

MONITORING OF MODERN BIOMARKERS OF INFECTION IN A CHILD 1,5 MONTHS OLD WITH HIGH RISK OF POSTOPERATIVE SEPSIS

¹V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology;
²Children's City Clinical Hospital № 13 n.a. N.F. Filatov, Moscow, Russia

Неонатальная хирургия врожденных пороков развития зачастую связана с повторными оперативными вмешательствами, при которых риск развития инфекционных осложнений повышается в несколько раз. Поиск объективных критериев прогнозирования послеоперационного сепсиса с использованием самых современных биомаркеров является чрезвычайно актуальной задачей, так как разработка оптимального диагностического алгоритма не только повышает вероятность благоприятного исхода, но и позволяет обеспечить адекватное лечение без избыточного антимикробного прессинга и его последствий. Проведена критическая оценка целесообразности использования ряда биомаркеров инфекции (тесты на прокальцитонин, пресепсин, белок S100β, фенотипирование моноцитов, уровень сепсис-ассоциированных фенолкарбоновых кислот) с целью объективного периоперационного мониторинга микробно-иммунологического статуса у детей самого высокого риска на примере ребенка с атрезией пищевода.

Ключевые слова: послеоперационный сепсис, прокальцитонин, пресепсин, сепсис-ассоциированные фенолкарбоновые кислоты, моноциты CD14++CD16- и CD14 +CD16+, младенцы.

Neonatal surgery of congenital malformations is often associated with reoperations that increase risk of infection. Search of objective criteria for predicting postoperative sepsis using the latest biomarkers is an extremely urgent task, since the development of the optimal diagnostic algorithm not only increases the probability of a favorable outcome, but also allows to provide adequate treatment without excessive antimicrobial pressure and its negative effects. The study included critical evaluation of different infection biomarkers (procalcitonin test, presepsin, S100β protein, monocyte phenotyping, level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids). Objective of the study – to find

*Статья подготовлена при поддержке гранта № 15-15-00110 Российского научного фонда.

Контактная информация:

Дмитриева Ирина Борисовна – к.м.н.,
клинический фармаколог ДГКБ № 13
им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы
Адрес: Россия, 103001, г. Москва,
ул. Садовая-Кудринская, 15
Тел.: (926) 525-74-68, E-mail: contracture@mail.ru
Статья поступила 11.08.15,
принята к печати 23.09.15.

Contact Information:

Dmitrieva Irina Borisovna – Ph.D., clinical
pharmacologist of Children's City Clinical Hospital
№ 13 n.a. N.F. Filatov
Address: Russia, 103001, Moscow,
Sadovaya-Kudrinskaya str., 15
Tel.: (926) 525-74-68, E-mail: contracture@mail.ru
Received on Aug. 11, 2015,
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

a method of objective perioperative monitoring of microbial and immunological status of children at highest risk on the example of a child with esophageal atresia.

Keywords: *postoperative sepsis, procalcitonin, presepsin, sepsis-associated phenylcarboxylic acids, monocytes CD14 ++ CD16- and CD14 + CD16 +, infants.*

Новорожденные с врожденными пороками развития (ВПР), нуждающиеся в хирургической коррекции в раннем неонатальном периоде, представляют собой группу высокого риска по развитию инфекционных осложнений. С одной стороны, хирургическая травма наносит урон всем звеньям иммунной системы новорожденного, риски инфицирования повышаются в связи с использованием многочисленных инвазивных диагностических и лечебных процедур. С другой стороны, при длительной госпитализации, особенно в условиях реанимационного отделения, неизбежна контаминация ребенка госпитальными микроорганизмами, что усугубляет угнетение иммунной системы, которая утрачивает способность адекватно реагировать на бактериальную инвазию.

Эти больные на протяжении длительного периода госпитализации практически постоянно получают антибиотики как с профилактической целью, так и для лечения осложнений. Повторные операции у таких ослабленных больных проводятся, как правило, по жизненным показаниям, и сопряжены с высоким риском развития сепсиса.

Проблема создания алгоритмов лечения наиболее актуальна для пациентов, имеющих все факторы риска развития госпитальной инфекции при повторных оперативных вмешательствах, а именно: сложный инфекционный анамнез, длительное лечение в отделениях интенсивной терапии, реанимации, ИВЛ [1–3].

Цель работы – критический анализ новых диагностических возможностей оценки микробно-иммунологического статуса для выбора оптимального алгоритма ведения больных с высоким риском развития госпитального сепсиса – в частности, на конкретном клиническом случае продемонстрировать актуальность этой проблемы у детей, уже перенесших сепсис на предыдущих этапах хирургического лечения, но нуждающихся в повторных операциях.

Для объективного лабораторного мониторинга использовали самые современные биомаркеры, отражающие степень микробной нагрузки, воспалительной реакции и состояние иммунореактивности организма больного ребенка. Критическая оценка целесообразности использования этих биомаркеров для периоперационного мониторинга проведена на примере ребенка высокого риска с атрезией пищевода, перенесшего сепсис на предыдущих этапах хирургического лечения и поступившего в клинику для повторной операции в связи с реканализацией трахеопищеводного свища.

Целенаправленное обследование включало оценку следующих биомаркеров:

1) прокальцитонин – один из ведущих маркеров бактериальной нагрузки и сепсиса, в т.ч. отражающий адекватность антибиотикотерапии [4–7];

2) белок S100 β , отражающий повреждение ЦНС, в т.ч. при септическом состоянии [8–10];

3) пресеписин – растворимая, циркулирующая в кровотоке форма рецептора моноцитов и макрофагов CD14 (sCD14, s – soluble) [11–15];

4) функциональная активность нейтрофилов: фагоцитарная активность (ФА) по стандартной методике [16, 17];

5) фенотипирование субпопуляций моноцитов CD14++CD16- и CD14+CD16+ методом проточной цитометрии [18–20].

Параллельное исследование пресеписина и типирование моноцитов с описанием их основных кластеров дифференцировки может дать более точное представление о функциональной активности моноцитарного звена неспецифического иммунитета. Моноциты на основе различной экспрессии кластеров дифференцировки делятся на две субпопуляции. Разделение субпопуляций происходит в зависимости от различных комбинаций адгезивных молекул и рецепторов к хемокинам. Для «классических» моноцитов CD14++CD16- характерна адгезия к эндотелию, при воспалительных процессах в присутствии провоспалительных цитокинов их адгезивная способность увеличивается в несколько раз. Другая субпопуляция CD14+CD16+ способна к адгезии как при воспалении, так и спонтанно. На сегодняшний день методы лабораторной диагностики позволяют определять как растворимую, так и мембранную формы CD14. Основная роль моноцитов в иммунном ответе заключается в активации Т-лимфоцитов при презентации антигенов, в т.ч. бактериальных, с главным комплексом гистосовместимости II класса (HLADR), то есть участие в запуске специфического иммунитета. Моноциты распознают антигенные структуры бактериальных клеток. В частности, для грамотрицательных бактерий – липополисахарид (ЛПС) по средствам рецепторов семейства TLR, но прежде антигенная структура должна быть связана CD14 патоген-распознающим рецептором, основным маркером моноцитов [21–26].

Определение искомым показателей у ребенка проведено в динамике в трех точках: 1) накануне операции; 2) в день оперативного вмешательства; 3) на 3-и сутки после операции.

Ребенок Б. поступил в 4-е хирургическое отделение ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова в возрасте 1 месяц 11 дней с диагнозом: атрезия пищевода, реканализация трахеопищеводного свища. Состояние после наложения эзофаго-эзофагоанастомоза, гастростомии. Раневая инфекция. Несостоятельность эзофаго-эзофагоанастомоза, несостоятельность гастростомы. Правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Анамнез. У ребенка Б. сразу после рождения диагностирован ВПР – атрезия пищевода. Проведено оперативное лечение: торакотомия справа, лигирование трахеопищеводного свища, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза. Послеоперационный период осложнился развитием тяжелого сепсиса (почечная, затем полиорганная недостаточность, ДВС-синдром). На 9-е

сутки после операции клиническое состояние резко ухудшилось, выявлена несостоятельность анастомоза. Выполнено дренирование плевральной полости, наложена гастростома. В дальнейшем на фоне течения раневой инфекции в области гастростомы отмечались ее негерметичность, расхождение краев раны. Гастростомическая трубка удалена, кормление продолжено через назогастральный зонд. Стабилизация состояния достигнута на фоне непрерывной массивной антибиотикотерапии.

Состояние при поступлении средней тяжести, гипотрофия I степени, температура тела 36,7 °С. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розового цвета, с сероватым оттенком, общих и периферических отеков нет. Дыхание самостоятельное. Сатурация крови при дыхании воздухом 97%. При аускультации легких дыхание пуэрильное, дыхательные шумы проводятся с обеих сторон грудной клетки, симметричные, несколько ослаблены в проекции нижней доли справа. Частота дыхания до 27–30 в мин. Гемодинамика стабильная. Сердечные тоны ясные, пульс ритмичный.

Питание – энтеральное через назогастральный зонд. Живот мягкий, умеренно болезненный в области гастростомы в правом подреберье. Вокруг гастростомы – воспалительный вал со свищевым ходом. Из свища поступает желчь и слюна. Перистальтика активная, физиологические отправления регулярные.

Результаты обследования. По данным рентгенографии грудной клетки, инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено. При ларингоскопии выявлен трахеопищеводный свищ с отверстием 2 мм. По данным электрокардиографии, ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений 127 в мин. По данным эхокардиографии, в области центральной части межпредсердной перегородки выявлен гемодинамически незначимый дефект межпредсердной перегородки. Систоло-диастолическая функция миокарда обоих желудочков не изменена.

При рентгенографии желудка и пищевода выявлен затек рентгеноконтрастного вещества в плевральную полость справа. При эндоскопическом исследовании на границе верхней и средней трети пищевода выявлен большой дивертикул, стенкой которого является грануляционная ткань. На протяжении верхней трети пищевод концентрически сужен до 4 мм.

В анализе периферической крови снижение гемоглобина до 86 г/л, лактат повышен до 2,0 ммоль/л, ВЕ 2,8 ммоль/л, рСО₂ капиллярной крови 33,6 мм Нг. Лейкоциты в крови 13,1 · 10⁹/л. Креатинин 56,6 мкмоль/л, общий билирубин 9,7 ммоль/л, альбумин 42 г/л. С-реактивный белок 120,05 мг/л.

Таким образом, при поступлении тяжесть состояния ребенка была обусловлена нутритивной недостаточностью, течением инфекционного процесса (аспирационная пневмония на фоне несостоятельности эзофаго-эзофагоанастомоза и реканализации трахеопищеводного свища, воспаление в области гастростомы), компенсированным метаболическим ацидозом на фоне анемии смешанной этиологии. Системной манифестации инфекции на момент поступления у ребенка не выявлено.

Ведение больных, поступающих для повторных оперативных вмешательств с предшествующей массивной антибактериальной терапией и сложным инфекционным анамнезом, требует индивидуального подхода. В данном случае из выписки известно, что за истекший период ребенок 20 суток получал непрерывную антибиотикотерапию препаратами группы карбапенемов (имипенем, меропенем). С учетом необходимости выполнения операции в условиях высокого риска активации инфекционного процесса рекомендована смена антибиотиков, накануне операции назначены пиперациллин/тазобактам в сочетании с линезолидом в возрастных дозировках.

Операция. Реторакотомия по старому рубцу, выявлен грубый спаечный процесс. Пищевод с трудом отделен от трахеи. Обнаружено отверстие в трахее диаметром 3 мм, ушито. Дистальный конец пищевода выделен и удален. Установлен дренаж, рана грудной стенки ушита. Гастростома, наложенная на антральный отдел желудка, отсечена и ушита. Сформирована новая гастростома по Кадеру, трубка выведена через отдельный прокол. Разрезом на шее слева выделен пищевод и сформирована эзофагостома.

Послеоперационный период. Ранний послеоперационный период без особенностей. Учитывая локализацию и тяжесть хирургической травмы, выраженность болевого синдрома, в первые сутки после операции ребенок оставался в состоянии медикаментозной седации на ИВЛ. Во время операции отмечались повышение лактата до 2,7 ммоль/л, снижение уровня гемоглобина, выполнено однократное переливание эритроцитной взвеси. После поэтапного снижения респираторной поддержки и восстановления сознания на 2-е сутки после операции ребенок экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание. На 3-и сутки ребенок переведен в отделение хирургии, в палату интенсивной терапии. В течение первых 3 суток после операции гемодинамика оставалась стабильной, температура тела оставалась в пределах субфебрильных значений с максимальным подъемом до 37,8 °С на 2-е сутки. Максимальный подъем лейкоцитов в крови также зарегистрирован на 2-е сутки (21 · 10⁹/л) с последующим снижением до 11,8 · 10⁹/л к 3-м суткам. После операции проводилось парентеральное питание, с 7-х послеоперационных суток начато кормление в гастростому с постепенным расширением режима питания. Выписан на 24-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии.

Исследование уровня маркеров, иммунологическое типирование. Обращает на себя внимание уровень фагоцитарной (поглотительной) активности 71% (норма 40–82%), соответствующий норме в иммунном статусе пациента при первичном обследовании перед операционным вмешательством. При лейкоцитозе 11200 кл/мкл доля моноцитов составила 11%, что соответствует 1232 кл/мкл. Сохранился высоким фагоцитарный индекс. Также оказался высоким и НСТ спонтанный – оценка кислородозависимого механизма бактерицидной активности нейтрофилов. Причем при стимуляции частицами латекса данный показатель возрастал, что отражает сохранение резер-

Показатели биологической активности нейтрофилов

Показатели	До операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции
Фагоцитарная активность нейтрофилов (норма 40–72%), %	71	88	72
Фагоцитарный индекс 30 мин (норма 3 и более частиц)	15,8	19	13,8
НСТ-тест спонтанный (норма 10–26%), %	31	14	11
НСТ-тест индуцированный (норма 22–47%), %	42	38	29
ЦПА спонтанный	0,56	0,20	0,27
ЦПА индуцированный	0,85	0,50	0,63

ва активности НАДФ-Н-оксидазной антибактериальной системы клеток на фоне течения инфекционного процесса (табл. 1).

Цитохимический показатель активности нейтрофилов (оценка количества гранул диформазины в одной клетке) составил 0,56, причем данный показатель также нарастал при стимуляции частицами латекса, что свидетельствовало об адекватной ферментативной активности нейтрофилов. Данные изменения фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне инфекционного процесса показали адекватную реакцию клеток неспецифического иммунитета в отношении бактериальных антигенов. Важно отметить сохранение резерва, т.е. нарастание исследуемых параметров при неспецифической стимуляции клеток (табл. 1).

При типировании клеток исходного образца лейкоциты составили 7300 кл/мкл, 10% из них – моноциты (791 кл/мкл). В исследованном образце 78% клеток имели фенотип CD14+ HLA-DR+, т.е. подавляющее количество моноцитов было активировано. Наблюдалось следующее распределение популяций моноцитов: CD14++CD16– составили 26%, CD14+CD16+ – 74%. Степень активации популяций была различной. Так, CD 14++CD16– клетки экспрессировали HLA-DR в 78%, а CD14+CD16+ – только в 52%. Таким образом, количественно субпопуляция «классических» моноцитов в первой пробе была минорной, но подавляющее количество клеток было активировано. В субпопуляции CD14+CD16+ активирована была только половина клеток (табл. 2).

Исследование биомаркеров до операции показало отсутствие повышения их уровней. Уровни прокальцитонина (PCT), маркера S100β и пресепсина (Psep) были низкими, что свидетельствовало об отсутствии генерализованного бактериального воспаления (табл. 3).

При исследовании образца крови в первые послеоперационные сутки зафиксировано резкое нарастание уровня пресепсина, в то время как уровни других биомаркеров, если и немного повысились, но оставались в пределах нормативных значений (табл. 3).

Сохранились высокими показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса, даже отмечена тенденция к их повышению, что может быть расценено как адекватный ответ на хирургическую «агрессию». Сохранение резерва НАДФ-

оксидазной активности нейтрофилов подтверждалось нарастанием НСТ при стимуляции частицами латекса. Отмечено практически двукратное снижение спонтанного НСТ по сравнению с исходными данными, тем не менее этот показатель оставался в пределах нормы, что отражает адекватность проводимого лечения.

Однонаправленные изменения спонтанного и индуцированного цитохимического показателя активности (ЦПА) нейтрофилов также отражали травматичность оперативного вмешательства. Они свидетельствуют о высокой заинтересованности НАДФ-Н-оксидазной антибактериальной активности нейтрофилов по сравнению с предоперационным периодом (табл. 1).

В раннем послеоперационном периоде выявлено снижение доли моноцитов в клеточном субпопуляционном составе. При уровне лейкоцитов 11800 кл/мкл доля моноцитов составила 5,5%, что соответствует 139,5 кл/мкл. Типирование клеток показало резкое изменение количественных показателей субпопуляций моноцитов. Доля «классических» моноцитов CD14++CD16– возросла до 90,9%, что, соответственно, привело к снижению субпопуляции CD14+CD16+ с 74 до 9,1% на фоне операционной травмы. 90% всех моноцитов экспрессировали кластер дифференцировки HLA-DR, т.е. доля активированных клеток еще больше увеличилась. При этом доля активированных CD14+CD16+ снизилась до 9,8%, а доля активированных «классических» моноцитов возросла до 92% (табл. 2).

Такое перераспределение субпопуляций свидетельствует о переключении активности моноцитарного звена в сторону «классических» моноцитов, ответственных за реализацию воспалительной активности и регуляции воспалительного ответа. На этом фоне происходила активация фагоцитарного звена, регулируемая, в т.ч. провоспалительными цитокинами, синтезируемыми моноцитами. На фоне роста активности моноцитов резкое многократное нарастание уровня пресепсина (растворимой формы рецептора моноцитов CD14) выглядит закономерным.

К 3-м послеоперационным суткам уровни маркеров прокальцитонина и S100β практически не изменялись, оставаясь близкими к нормальным значениям. Обращает на себя внимание резкое, в течение одних суток, падение уровня пресепсина – практически в

Данные фенотипирования моноцитов

Показатели	До операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции
CD14++CD16-, %	26	90	74
CD14++CD16+HLA DR+, %	78	90	78
CD14+CD16+, %	74	9,1	24
CD14+CD16+HLA DR+, %	52	9,8	26

Таблица 3

Показатели биомаркеров в динамике

Показатели	До операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции
РСТ, нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл)	0,39	0,46	0,07
S100β, мкг/л (норма 0–0,1 мкг/л)	0,046	0,064	0,09
P _{сер} , пкг/мл (норма 0–337 пкг/мл)	856	3927	377

10 раз, до нормального значения (табл. 3), что указывает на высокую динамичность этого маркера и затрудняет интерпретацию результатов в клинике.

Фагоцитарная активность нейтрофилов оставалась высокой и к 3-м суткам после операции. Динамика изменений позволила отметить снижение доли клеток, проявляющих антибактериальную активность, до уровня нормативных значений и восстановление цитохимической активности этих клеток. Таким образом, к 3-м послеоперационным суткам наблюдалось снижение всех компонентов НАДФ-Н-оксидазной антибактериальной активности с сохранением нормального уровня фагоцитарной активности. Восстановление резервной функции клеток и высокого уровня индукции активности свидетельствует о динамичном восстановлении фагоцитарной системы (табл. 1).

Доля моноцитов в субпопуляционном составе к 3-м суткам поднялась до исходного уровня. При лейкоцитозе 12200 кл/мкл доля моноцитов составила 10%, что соответствует 1268 кл/мкл. Доля «классических» моноцитов CD14++CD16– несколько снизилась, но оставалась в 3 раза выше, чем до операции, а степень активации этой субпопуляции вернулась к исходным параметрам. При этом маркер HLA-DR экспрессировали 93% от общего количества моноцитов. Этот параметр оказался наиболее высоким к 3-м послеоперационным суткам. Количество моноцитов, экспрессировавших CD14+CD16+, возросло до 26%. Таким образом, к 3-м послеоперационным суткам наблюдается тенденция к обратному перераспределению субпопуляций моноцитов со снижением доли «классических» моноцитов (табл. 2).

Динамика уровня сепсис-ассоциированных фенилкарбоновых кислот (СА-ФКК). В день поступления общий уровень СА-ФКК составил 19,48 мкмоль/л, что соответствует двукратному повышению их фонового уровня. На фоне назначения адекватной

антибактериальной терапии, хирургического лечения и в условиях реанимационного отделения в день оперативного вмешательства отмечено двукратное снижение СА-ФКК, что отражает снижение бактериальной нагрузки благодаря хирургическому иссечению инфицированных тканей, адекватной антимикробной и инфузионной терапии (рис. 1). Снижение СА-ФКК к 3-м суткам после операции по сравнению с исходными показателями указывает на отсутствие инфекционных осложнений и свидетельствует в пользу благоприятного прогноза у данного больного [27–30].

Обсуждение. Анализ данного клинического случая показал очень важные аспекты лечения детей с пороками развития. Наиболее важным из них является исходная тяжесть состояния пациента, поступающего после двукратного оперативного вмешательства, осложненного сепсисом в послеоперационном периоде. Немаловажным является факт длительного применения карбапенемов, что могло обусловить селекцию полирезистентной флоры на фоне инфек-

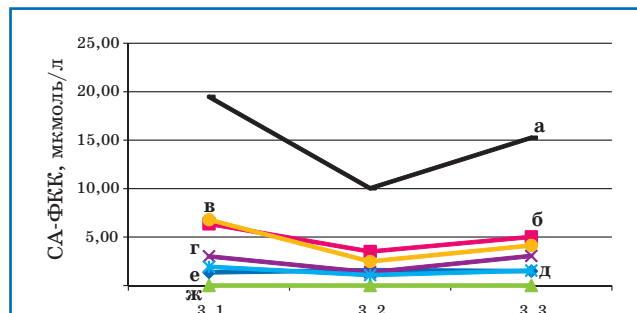


Рис. 1. Динамика уровня сепсис-ассоциированных фенилкарбоновых кислот.

БК – бензойная кислота, ФУК – фенилуксусная кислота, ФПК – фенилпропионовая кислота, ФМК – фенилмолочная кислота, ГФУК – гидроксифенилуксусная кислота, ГФМК – гидроксифенилмолочная кислота; а – БК, б – ФУК, в – ФПК, г – ФМК, д – ГФУК, е – ГФМК, ж – сумма.

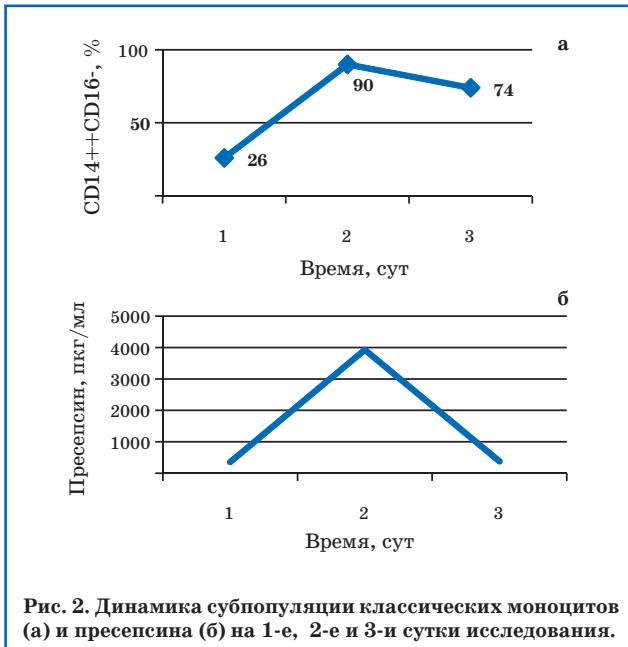


Рис. 2. Динамика субпопуляции классических моноцитов (а) и пресепсина (б) на 1-е, 2-е и 3-и сутки исследования.

ционного процесса. Ребенок находился в стационаре с периода новорожденности, включая реанимационные отделения и палаты интенсивной терапии. Факторы риска в предоперационном периоде обусловили сложность выбора адекватной антибактериальной терапии в сжатые сроки. Маркеры бактериальной инфекции, используемые в данных условиях, дали четкое представление о выраженности бактериального процесса у пациента, нуждающегося в срочном хирургическом вмешательстве.

В данном случае ни один из маркеров при первичном обследовании не указывал на течение генерализованного инфекционного процесса. Фагоцитарная активность и все параметры НАДФ-оксидазной активности были в пределах нормативных значений. Кроме того, индукция этих показателей оказалась высокой, что свидетельствовало о сохранении резерва киллерной активности нейтрофилов, достаточной для уничтожения инородных агентов в случае повторной бактериальной инвазии. В иммунном статусе пациента при первичном обследовании обращало на себя внимание преобладание неклассической субпопуляции моноцитов с низкой долей их активации. Таким образом, как специфические, так и неспецифические звенья иммунитета находились в пределах нормативных показателей. Это можно объяснить практически непрерывной массивной антимикробной терапией, которая адекватно контролировалась и корректировалась у этого ребенка, перенесшего септическое состояние. Так, до перевода в хирургическую клинику низкий уровень микробной обсемененности поддерживался карбапенемами, первичный образец крови был взят на 2-й день госпитализации, спустя сутки после адекватной коррекции антибиотикотерапии: вместо карбапенема назначен ингибитор-защищенный цефалоспориин (цефалоперазон/сульбактам) в комбинации с линезолидом.

В первые послеоперационные сутки теоретически риск массивной бактериальной инвазии и ответ-

ной воспалительной реакции наиболее высок, тем не менее в данном случае «виража» инфекции удалось избежать, значительные изменения были отмечены лишь в уровне пресепсина и клеточном составе крови. Резкое нарастание пресепсина зафиксировано одновременно с активацией «классических» моноцитов (CD14++CD16-) и тенденцией к росту фагоцитарной активности нейтрофилов. Эти наблюдения расценены нами как отражение травматического повреждения тканей, измененных предшествующим воспалительным процессом, в ходе сложной реконструктивной операции. По сути, пресепсин адекватно отразил активацию моноцитарного звена на фоне острой послеоперационной травмы.

За весь период исследования уровень прокальцитонина, отражающего бактериальную нагрузку, уровень S100β, отражающий повреждения нервной ткани при сепсисе, и уровень бактериальных метаболитов СА-ФКК ни в одной из точек исследования не превышали нормативных значений. То есть, все маркеры бактериальной инвазии оставались в пределах нормы (табл. 1 и 3, рис. 2), кроме пресепсина. Отсутствие бактериальной инвазии можно подтвердить также ретроспективно – с учетом гладкого течения послеоперационного периода. Таким образом, в данном случае на фоне операционной травмы пресепсин скорее может быть расценен как чувствительный маркер повреждения тканей, чем маркер сепсиса. Обращаем особое внимание, что уже к 3-м суткам после операции уровень пресепсина снизился в 10 раз и соответствовал норме, поэтому такую высокую динамичность этого биомаркера следует учитывать при клинической интерпретации результатов.

Таким образом, форсирование антибактериальной терапии в послеоперационном периоде у данного больного не было показано и действительно не проводилось ввиду отсутствия клинических показаний. Более того, маркеры инфекционного процесса, уже ставшие классическими (прокальцитонин, фагоцитарная активность и др.), которые четко отражают степень микробной нагрузки, проспективно подтверждали адекватность и достаточность выбранной тактики антибиотикотерапии. Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что избирательное повышение уровня пресепсина не является основанием для эскалации антибактериальной терапии, так как в раннем послеоперационном периоде уровень пресепсина скорее реагирует на хирургическую травму.

Заключение. Обобщая полученные результаты, можно заключить, что успешное лечение тяжелых больных с отягощенным анамнезом и высоким риском развития сепсиса требует совместных усилий неонатологов-реаниматологов, детских хирургов, специалистов в области клинической фармакологии и лабораторной диагностики. Лабораторный мониторинг с применением современных биомаркеров позволяет объективно оценить динамику инфекционного процесса, а правильная интерпретация результатов лабораторного обследования является важной составляющей успеха лечения.

1. Исаков Ю.Ф., Разумовский А.Ю. Детская хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г. Эндохирургические операции у новорожденных. М.: Медицинское информационное агентство, 2015.
3. Разумовский А.Ю., Гераськин А.В., Мокрушина О.Г., Беляева И.Д., Голоденко Н.В. Торакоскопическая коррекция атрезии пищевода: первый опыт. Детская хирургия. 2010; 3: 4–8.
4. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26 (3): 292–298.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637.
6. Rosanova MT, Tramonti N, Taicz M, Martiren S, Basilio H, Signorelli C, Buchovsky A, Lede R. Assessment of C-reactive protein and procalcitonin levels to predict infection and mortality in burn children. *Arch. Argent Pediatr.* 2015; 113 (1): 36–41.
7. Schuetz P, Raad I, Amin DN. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013; 19 (5): 453–460.
8. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка S100 β при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2011; 6: 72–76.
9. Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Биомаркеры прокальцитонин и белок S100 β в клинико-лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных. *Общая реаниматология.* 2013; 3: 58–65.
10. Cotena SI, Piazza O. Sepsis-associated encephalopathy. *Transl. Med. UniSa.* 2012; 18 (2): 20–27.
11. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17 (6): 764–769.
12. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiaro M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, Morello F, Lupia E, Moiraghi C, Mengozzi G, Battista S. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multi-center prospective study. *Crit. Care.* 2013; 17 (4): 168.
13. Naitoh K, Shirakawa K, Hirose J. The new sepsis marker, sCD14-ST (PRESEPSIN), induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Sepsis.* 2010; 14: 1–11.
14. Serge Masson, Pietro Caironi, Eberhard Spanuth, Ralf Thomae, Mauro Panigada, Gabriela Sangiorgi, Roberto Fumagalli, Tommaso Mauri, Stefano Isgro, Caterina Fanizza, Marilena Romero, Gianni Tognoni, Roberto Latini, Luciano Gattinoni. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit. Care.* 2014; 18 (1): R6.
15. Michael Behnes, Thomas Bertsch, Dominic Lepiorz, Siegfried Lang, Frederik Trinkmann, Martina Brueckmann, Martin Borggreffe, Ursula Hoffman. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 507.
16. Гордиенко Г.И., Бородина Т.М., Дудина Т.А., Самсыгина Г.А. Исследование поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей раннего возраста. *Педиатрия.* 2003; 5: 1–4.
17. Дуглас С.Д., Куй П.Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике: Пер. с англ. М.: Медицина, 1983.
18. Stansfield BK, Ingram DA. Clinical significance of monocyte heterogeneity. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4: 5.
19. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJ, Liu YJ, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM, Lutz MB. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010; 116 (16): e74–80.
20. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell RR, Fliser D, Heine GH. Super SAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* 2011; 118 (12): e50–61.
21. Ziegler-Heitbrock LJ. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *Leukoc. Biol.* 2007; 81 (3): 584–592.
22. Thomas G, Tacke R, Hedrick CC, Hanna RN. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (6): 1306–1316.
23. Belge KU, Dayyani F, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, Espevik T, Ziegler-Heitbrock L. The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF. *J. Immunol.* 2002; 168 (7): 3536–3542.
24. Scherberich JE, Nockher WA. CD14⁺⁺ monocytes, CD14⁺/CD16⁺ subset and soluble CD14 as biological markers of inflammatory systemic diseases and monitoring immunosuppressive therapy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37 (3): 209–213.
25. Skrzeczynska J, Kobylarz K, Hartwich Z, Zembala M, Pryjma J. CD14⁺CD16⁺ monocytes in the course of sepsis in neonates and small children: monitoring and functional studies. *Scand. J. Immunol.* 2002; 55 (6): 629–638.
26. Ballow M, Allen. Intravenous immunoglobulin modulates the maturation of TLR4-primed peripheral blood monocytes. *Clin Immunol.* 2011; 139 (2): 208–214.
27. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 42–54.
28. Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С. др. Происхождение и клиническое значение низкомолекулярных фенольных метаболитов в сыворотке крови человека. *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 5: 37–41.
29. Белобородова Н.В., Архипова А.С., Белобородов Д.М., Войко Н.Б., Мелько А.И., Оленин А.Ю. Хромато-масс-спектрометрическое определение низкомолекулярных ароматических соединений микробного происхождения в сыворотке крови больных сепсисом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2006; 2: 3–6.
30. Khodakova A, Beloborodova N. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Critical. Care.* 2007; 11 (Suppl. 4): 5.