

А.А. Кривошапкина, А.И. Субботовская, О.В. Струнин, А.Н. Шилова, А.А. Ефимов, В.С. Козырева, И.А. Корнилов

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Значение CD64-индекса на нейтрофилах в диагностике сепсиса после кардиохирургических вмешательств у детей первого года жизни

### Контактная информация:

Кривошапкина Александра Алексеевна, младший научный сотрудник Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей группы детской анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 630050, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, тел.: +7 (383) 347-60-11, e-mail: paleksandra@mail.ru

Статья поступила: 14.02.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

Ранняя диагностика сепсиса у детей первого года жизни чрезвычайно важна в связи с сохраняющейся высокой неонатальной смертностью от данной патологии. В последние годы ведется активный поиск новых лабораторных маркеров, которые с большой вероятностью могли бы прогнозировать начало генерализованного инфекционного процесса. **Цель исследования** — определить чувствительность и специфичность CD64-индекса и оценить возможность применения его в качестве раннего маркера сепсиса у детей первого года жизни после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения; сопоставить его прогностическую ценность с рутинно используемыми показателями. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 36 детей первого года жизни, находившихся под наблюдением в послеоперационном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии. Анализ маркеров бактериального воспаления проведен ретроспективно в двух группах детей на послеоперационном этапе: развивших сепсис ( $n = 16$ ) и без него ( $n = 20$ ). **Результаты.** CD64-индекс у пациентов с сепсисом составил 2,29, что значимо выше, чем у детей без сепсиса ( $p = 0,001$ ). Вместе с тем концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови и абсолютное количество лейкоцитов в периферической крови у больных обеих групп не различались. Чувствительность прокальцитонинового теста (PCT) для диагностики сепсиса составила 65%, специфичность — 67%. При этом отрицательная прогностическая ценность PCT достигала 76%, положительная — 63%. Проведенный анализ показал, что CD64-индекс является хорошим ранним маркером сепсиса с высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (90%), AUC 0,895 (0,753–1,000) при точке отсечения 2,00. **Выводы.** С-реактивный белок не может рассматриваться как надежный ранний маркер сепсиса, что обусловлено, вероятно, особенностями его динамики в послеоперационном периоде. Специфичность этого показателя невысока и составляет лишь 50%. Информативность прокальцитонинового теста в исследовании также была ниже, чем значение CD64. CD64-индекс выше 2,00 свидетельствует о высоком риске развития сепсиса у младенцев в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** CD64-индекс, сепсис, новорожденные, прокальцитонин, искусственное кровообращение, врожденные пороки сердца.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 93–98)

A.A. Krivoshapkina, A.I. Subbotovskaya, O.V. Strunin, A.N. Shilova, A.A. Efimov, V.S. Kozyreva, I.A. Kornilov

Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Neutrophil CD64 Index in Sepsis Diagnosis after Cardiosurgical Interventions in Infants

Early diagnosis of sepsis in neonates is especially relevant due to the persistently high rate neonatal mortality caused by this pathology. Active search for new laboratory markers, which would help to predict onset of a generalized infectious process with high probability, has been going on in recent years. **The study was aimed at** determining sensitivity and specificity of the CD64 index, appraising the possibility of using it as an early marker of sepsis in infants after cardiosurgical interventions during artificial circulation and comparing prognostic value of the CD64 index and the routinely used parameters. **Patients and methods:** the study involved 36 neonates observed at the department of resuscitation and intensive therapy in the postoperative period. We conducted retrospective analysis of bacterial inflammation markers in groups of children at the postoperative stage: with ( $n = 16$ ) and without ( $n = 20$ ) sepsis. **Results:** the CD64 index in patients with sepsis was significantly higher than in the children without sepsis — 2.29 ( $p = 0.01$ ). At the same time, blood serum C-reactive protein concentration and the absolute peripheral blood leukocyte count were similar in patients from both groups. Procalcitonin (PCT) test sensitivity for sepsis diagnosis was 65%, specificity — 67%. At the same time, the negative prognostic value of PCT reached 76%, the positive one — 63%. The performed analysis demonstrated that the CD64 index is a reliable early marker of sepsis with high sensitivity (80%) and specificity (90%); AUC — 0.895 (0.753–1.000) at cut-off point 2.00. **Conclusions:** C-reactive protein may not be seen as a reliable early marker of sepsis due to, it appears, peculiarities of its dynamics in the postoperative period. Specificity of this parameter is low — only 50%. The study also demonstrated lower information value of the procalcitonin test in comparison with the CD64 index. The CD64 index over 2.00 indicates high risk of sepsis development in neonates in the postoperative period.

**Key words:** CD64 index, sepsis, neonates, procalcitonin, artificial circulation, congenital heart diseases.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 93–98)

В настоящее время проблема сепсиса у новорожденных детей и детей первого года жизни является глобальной [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ, в 2013 г. более 20% неонатальных смертей во всем мире произошли по причине сепсиса. Несмотря на проводимые исследования и усовершенствование подходов к лечению, сепсис по-прежнему остается основной причиной заболеваемости и смертности в детских отделениях интенсивной терапии, и частота его возникновения растет [2].

Основная проблема в диагностике сепсиса заключается в том, что его клинические проявления могут быть неотличимы от симптомов, вызванных системным воспалительным ответом (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Так, у детей раннего возраста и новорожденных — это малый сердечный выброс, респираторный дистресс-синдром, тканевое повреждение, острая надпочечниковая недостаточность и т. д. [3]. Диагностика сепсиса особенно актуальна для пациентов первого года жизни с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения, которое само по себе способно запускать системный воспалительный ответ [4]. У данной категории больных оценка степени тяжести и ранний диагноз сепсиса крайне затруднены в связи с особенностями течения послеоперационного периода. Зачастую бывает трудно определить, что стало причиной ухудшения состояния и развития полиорганной недостаточности — сепсис, или только системный воспалительный ответ, или прогрессирование сердечно-легочной недостаточности с последующим развитием полиорганного дефицита без инфекционного процесса.

Патогенами, запускающими процесс, могут быть не только бактерии, но также вирусы и грибы. Для подтверждения диагноза практически всегда требуется положительная гемокультура. Однако, необходимо учитывать тот факт, что в связи с малым объемом забираемой на посев крови рост культуры обнаруживается лишь в 30% случаев, получение результатов микробиологических исследований требует значительных временных затрат, что отсрочивает постановку диагноза и начало лечения [4, 5].

На современном этапе не прекращается поиск новых маркеров сепсиса, позволяющих не только диагностировать патологию еще до развития полной клинической картины в наиболее ранние сроки, но и предсказывать ее развитие в ближайшем будущем с высокой вероятностью. Ранняя диагностика сепсиса и своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии существенно улучшают исход болезни.

Среди рутинных лабораторных тестов до настоящего времени не найдено единственного маркера, одинаково информативного для новорожденных и детей старше одного года. Например, С-реактивный белок (СРБ), обычно используемый для диагностики бактериального сепсиса у новорожденных и более старших детей, нельзя назвать маркером ранней стадии сепсиса, его специфичность невысока [6, 7]. Прокальцитонин нашел большее, чем СРБ, применение в диагностике бактериемии у детей раннего возраста [8], однако он малоинформативен у новорожденных в связи со своим физиологически высоким уровнем в первые дни жизни [9]. Таким образом, остается актуальной проблема поиска новых маркеров для диагностики сепсиса на ранней стадии, дифференцирования его с другими инфекционными или неинфекционными

процессами, сопровождающимися системным воспалительным ответом, которые были бы одинаково применимы у детей разных возрастных категорий в отделениях интенсивной терапии.

В настоящее время активно изучается вопрос об использовании уровня экспрессии рецептора FcγRI (CD64) на нейтрофилах для ранней диагностики сепсиса у разных групп больных. Отдельные авторы указывают, что при развитии септического процесса уровень экспрессии CD64 на нейтрофилах резко увеличивается. Таким образом, можно предположить, что вариабельность экспрессии FcγRI-рецепторов (CD64) на нейтрофилах является потенциальным маркером бактериального сепсиса. Другие авторы показали возможность его применения в качестве раннего дифференциального критерия сепсиса и инфекционного процесса у взрослых [10–15], новорожденных [14–16] и детей [17]. На данный момент нет сведений, полученных на базе отделений кардиохирургического профиля, нет данных об изменении и возможности применения этого параметра в качестве маркера сепсиса у детей после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения, поскольку все исследования проводились на базе общих отделений интенсивной терапии.

**Цель** данного пилотного исследования — определение чувствительности и специфичности CD64-индекса и оценка возможности применения его в качестве раннего маркера сепсиса у детей первого года жизни после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения, сопоставление его прогностической ценности с рутинно используемыми показателями.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «ННИИПК им. академика Е. Н. Мешалкина» в период с мая 2013 по сентябрь 2013 г. Под наблюдением в послеоперационном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) находились 36 детей первого года жизни, из них 16 новорожденных (возраст < 28 сут) и 20 детей в возрасте от 28 сут до 12 мес. Все дети были прооперированы в связи с врожденными пороками сердца в условиях искусственного кровообращения. Нозологическая структура пациентов представлена в табл. 1.

Маркеры бактериального воспаления исследовались в венозной крови у детей при подозрении на вероятное развитие сепсиса/SIRS. Забор крови в среднем производился на 2–3-е сутки после операции. Для определения CD64-индекса, прокальцитонина и СРБ анализировалась цельная ЭДТА-стабилизированная венозная кровь.

В исследование включали пациентов с клинической картиной SIRS, возможным инфекционным процессом, а также клинической картиной SIRS и инфекционного процесса.

Диагностика SIRS и сепсиса производилась согласно критериям, установленным на Международной педиатрической согласительной конференции, посвященной сепсису [5]. Сепсис определялся как системный воспалительный ответ, возникший вследствие инфекционного процесса, либо подтвержденный микробиологически, либо в присутствии других клинических признаков и доказательств инфекции. Критерии SIRS приведены в табл. 2.

Под подозрением на инфекционный процесс или SIRS понимали прямое указание врачом-реаниматологом этого факта в истории болезни (на основании вышеупомянутых критериев); указание на подозрение об инициа-

**Таблица 1.** Нозологическая структура включенных в исследование пациентов ( $n = 36$ )

Врожденный порок сердца	Всего	Пациенты без сепсиса, $n = 20$	Пациенты с сепсисом, $n = 16$
ТМС	6	3	3
ТМС	6	3	3
КоА + гипоплазия дуги Ао + ДМЖП	8	4	4
ТФ	4	4	0
АЛА + ДМЖП	2	0	2
ОАС	2	2	0
СГЛС	3	1	2
ДОМС от ПЖ + ТМС	2	1	1
ЕЖС + ТМС + атрезия КЛ ЛА	1	1	0
ЕЖС + ТМС + гипоплазия дуги Ао	1	0	1
ЧАДЛВ + ДМПП + ТрН	1	0	1
ДМЖП + ДМПП	3	2	1
ДМПП + ВЛГ	2	1	1
ДМЖП	1	1	0

*Примечание.* ТМС — транспозиция магистральных артерий, КоА — коарктация аорты, Ао — аорта, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ТФ — тетрада Фалло, АЛА — атрезия легочной артерии, ОАС — общий артериальный ствол, СГЛС — синдром гипоплазии левого сердца, ДОМС — двойное отхождение магистральных сосудов, ПЖ — правый желудочек, ЕЖС — единственный желудочек сердца, КЛЛА — клапан легочной артерии, ЧАДЛВ — частичный аномальный дренаж легочных вен, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ТрН — трикуспидальная недостаточность, ВЛГ — высокая легочная гипертензия.

**Таблица 2.** Критерии SIRS у детей [5]

Присутствие как минимум двух нижеприведенных признаков, одним из которых обязательно должно быть либо изменение температуры, либо аномальное количество лейкоцитов
<ul style="list-style-type: none"> <li>Центральная температура тела (ректальная, в мочевом пузыре, оральная; или температура, измеренная при помощи центрального катетера) <math>&gt; 38,5</math> или <math>&lt; 36^\circ\text{C}</math></li> <li>Тахикардия, определенная как увеличение числа сердечных сокращений (ЧСС) более чем на 2 стандартных отклонения от нормальных возрастных значений в отсутствии внешних стимуляторов, применения препаратов, болевых раздражителей; либо необъяснимое учащение сердечного ритма в период от 30 мин до 4 ч; либо для детей младше 1 года: брадикардия, определенная как ЧСС ниже 10-го перцентиля, без внешних раздражений блуждающего нерва, использования бета-блокаторов или врожденных пороков сердца; или, другими словами, необъяснимое снижение ЧСС в течение 30 мин</li> <li>Тахипноэ, определенное как средняя частота дыхательных движений выше 90-го перцентиля нормальных возрастных значений, или необходимость в механической вентиляции, не связанной с острым процессом, нейромышечным заболеванием или применением наркотических анальгетиков</li> <li>Общее количество лейкоцитов выше или ниже возрастной нормы (исключая вторичное снижение при проведении химиотерапии при лейкемии), или более чем 10% незрелых форм лейкоцитов</li> </ul>

ции инфекционного процесса, связанного с продленной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) или невозможностью отлучения от аппарата; ухудшение состояния у детей с неблагоприятным исходным фоновым состоянием (повторные оперативные вмешательства, диагноз внутриутробной инфекции в анамнезе, рентгенологические изменения в легких, хирургический диастаз грудины и отсроченное ушивание стернотомной раны). При включении пациентов в исследование учитывались также данные микробиологического исследования крови и физиологических секретов, рутинных лабораторных тестов: количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, данные рентгенологического исследования грудной клетки и пр., указывающие на возможный инфекционный процесс.

Ретроспективно после выписки из ОРИТ пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили пациенты, у которых развился сепсис, у пациентов второй группы сепсиса не было.

Диагноз бактериального, грибкового, вирусного сепсиса подтверждался положительной бактериальной/гриб-

ковой культурой крови, положительными результатами полимеразной цепной реакции при исследовании крови, серологическими тестами, положительной культурой мочи и тканевых секретов, трахеального аспирата. Диагноз сепсиса также был установлен у пациентов с отрицательной гемокультурой, но с клинической картиной SIRS и отчетливой эффективностью антибактериальной терапии.

Прокальцитонин (procalcitonin, PCT) определяли полуколичественным иммунохроматографическим методом на тест-полосках Brahms PCT-Q (Thermo Scientific, Германия). Измерение концентрации СРБ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США). CD64-индекс на нейтрофилах определяли согласно рекомендациям производителя к тест-системе Leuko64 (Beckman Coulter, США) на точном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США).

#### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ SPSS v.20.0 (SPSS Statistics, США). Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипоте-

зу нормальности распределения по критерию Шапиро–Уилка. В связи с несимметричностью распределения значений признаков для описания данных использованы медиана (М) и квартили (Q25–Q75). Оценка различий в группах проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Для сравнения качественных показателей использовали критерий хи-квадрат. Диагностические характеристики маркеров бактериального воспаления оценивали с помощью анализа коллектора рабочих характеристик (receiver operator characteristic, ROC-анализ), использованного для определения чувствительности (доли истинно положительных результатов) и специфичности. В качестве значения интервального показателя выбиралась точка на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности. Для оценки информативности полуколичественных показателей прокальцитонинового теста рассчитывали отношение правдоподобия, а также диагностическое отношение шансов (odds ratio, OR) и их доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из включенных в исследование 36 детей у 16 развился сепсис (из них у 3 диагноз подтверждался положительной гемокультурой), у 20 сепсиса не было (у 9 зафиксирован только SIRS, у 8 — другие инфекционные осложнения без генерализации процесса, у 3 послеоперационный период протекал на фоне явлений сердечно-легочной недостаточности, связанной, прежде всего, с исходной тяжестью порока и хирургической коррекцией, без инфекционных осложнений).

Проанализированы клинические данные и уровень маркеров бактериального воспаления в двух группах пациентов — с сепсисом и без него (табл. 3).

Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту и таким параметрам перенесенного оперативного

вмешательства, как продолжительность искусственного кровообращения и продолжительность окклюзии аорты. Дети, развившие сепсис, значимо дольше находились в отделении интенсивной терапии, дольше нуждались в искусственной вентиляции легких и инотропной поддержке; смертность в этой группе также существенно выше (см. табл. 3).

CD64-индекс у пациентов с сепсисом составил 2,29 (Q1–Q3 1,96–3,32), что значимо выше, чем у детей без сепсиса ( $p = 0,001$ ). Вместе с тем концентрация СРБ в сыворотке крови и абсолютное количество лейкоцитов в периферической крови у больных обеих групп не различались (см. табл. 3).

Особенности используемой тест-системы для определения прокальцитонина позволяют определить следующие диапазоны концентраций РСТ:

- $< 0,5$  нг/мл — низкая вероятность развития сепсиса;
- $0,5–2,0$  нг/мл — развитие сепсиса маловероятно;
- $2,0–10,0$  нг/мл — существует вероятность системной инфекции;
- $\geq 10,0$  нг/мл — высокая вероятность тяжелого сепсиса.

Исходя из этого, мы оценивали значения РСТ у наших пациентов следующим образом: при РСТ  $< 2,0$  нг/мл — развитие сепсиса маловероятно, при РСТ  $\geq 2,0$  нг/мл — высокая вероятность наличия сепсиса. Проведенное исследование показало, что у детей первого года жизни уровень РСТ  $\geq 2,0$  нг/мл в послеоперационном периоде увеличивает риск развития сепсиса в 5,6 раз ( $\chi^2 = 5,7$ ;  $p = 0,019$ ; OR = 5,6; 95% ДИ 1,3–23,9; табл. 4). Чувствительность прокальцитонинового теста для диагностики сепсиса составила 65%, специфичность — 67%. При этом отрицательная прогностическая ценность РСТ достигала 76%, положительная — 63%.

ROC-анализ исследованных количественных лабораторных маркеров бактериального воспаления (CD64-индекс и СРБ) показал, что у пациентов с сепсисом для

Таблица 3. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с сепсисом и без сепсиса ( $n = 36$ )

Клинические и лабораторные характеристики	Пациенты без сепсиса, $n = 20$	Пациенты с сепсисом, $n = 16$	$p$
Возраст, мес	4,5 (1,74–7,5)	2,0 (0,3–11,4)	0,789
Продолжительность ИК, мин	92 (65–134)	126 (93–155)	0,128
Продолжительность окклюзии аорты, мин	41 (28–68)	55 (37–76)	0,290
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	4,75 (2,2–9,5)	10,0 (6,1–23,0)	0,039
Длительность инотропной поддержки, сут	2,75 (0,65–5,5)	8,75 (4,1–19,0)	0,008
Длительность ИВЛ, сут	1,4 (0,9–3,5)	19,0 (5,25–35,25)	0,004
Смертность, $n$ (%)	2 (10)	8 (50)	0,011
Количество лейкоцитов в ОАК, тыс./мкл	12,05 (9,0–13,9)	13,5 (9,1–17,1)	0,404
CD64-индекс	1,23 (1,05–1,88)	2,29 (1,96–3,32)	0,001
СРБ, мг/л	27,08 (13,18–42,08)	41,01 (22,24–91,51)	0,123

Примечание. ИК — искусственное кровообращение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОАК — общий анализ крови, СРБ — С-реактивный белок. Количественные переменные представлены медианами (квартилями).

Таблица 4. Доля пациентов с различным уровнем прокальцитонина (РСТ) в сыворотке крови при сепсисе и без сепсиса

Уровень РСТ	Пациенты без сепсиса, $n = 20$ ; абс. (%)	Пациенты с сепсисом, $n = 16$ ; абс. (%)	$p$
РСТ $< 2,0$ нг/мл	13 (65)	4 (25)	0,019
РСТ $\geq 2,0$ нг/мл	7 (35)	12 (75)	

**Таблица 5.** Характеристики ROC-кривой. Возможности использования лабораторных маркеров для диагностики сепсиса у младенцев в послеоперационном периоде. Результаты ROC-анализа

Показатель	Точка отсечения (cut off)	AUC (95% ДИ)	p	Чувствительность, специфичность, %	OR (95% ДИ)
CD64-индекс	> 2,00	0,895 (0,753–1,000)	0,003	80 (47,6–92,7) 90 (50,9–91,3)	9,4 (1,92–46,35)
СРБ	ns	0,720 (0,488–0,952)	0,096	100 (69,2–100) 50 (21,1–78,9)	ns

Примечание. AUC — площадь под кривой, ДИ — доверительный интервал, OR — отношение шансов, ns (not significant) — статистически незначимый результат.

CD64-индекса площадь под кривой (area under curve, AUC) составила 0,895, при точке отсечения (cut off) 2,00 с чувствительностью 80% и специфичностью 90% ( $p = 0,003$ ), OR 9,4 (95% ДИ 1,92–46,35). При этом отрицательная прогностическая ценность CD64-индекса составила 74%, положительная — 77% (табл. 5, рис. 1).

Недавние исследования в области иммунологии привели к открытию новых потенциальных маркеров, которые могут быть использованы для диагностики бактериального сепсиса. Эти маркеры принадлежат главным образом к трем группам: антигенам клеточных мембран, цитокинам и белкам острой фазы [17]. В настоящем исследовании лейкоцитарный CD64-индекс, отражающий уровень экспрессии CD64 на мембране нейтрофилов, сравнивался с такими применяемыми в кардиохирургической практике показателями, как прокальцитонин и С-реактивный белок. Проведенный анализ показал, что CD64-индекс является хорошим ранним маркером сепсиса, с высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (90%), AUC 0,895 (0,753–1,000) при точке отсечения 2,00, что согласуется с результатами других исследований, проведенных у новорожденных и детей первого года жизни на базе многопрофильных детских отделений [17, 18]. Так, в исследовании, проведенном у пациентов многопрофильного педиатрического отделения интенсивной терапии, высокоинформативными для раннего прогнозирования сепсиса у детей в возрасте от 28 дней до 12 мес жизни были значения CD64-индекса выше

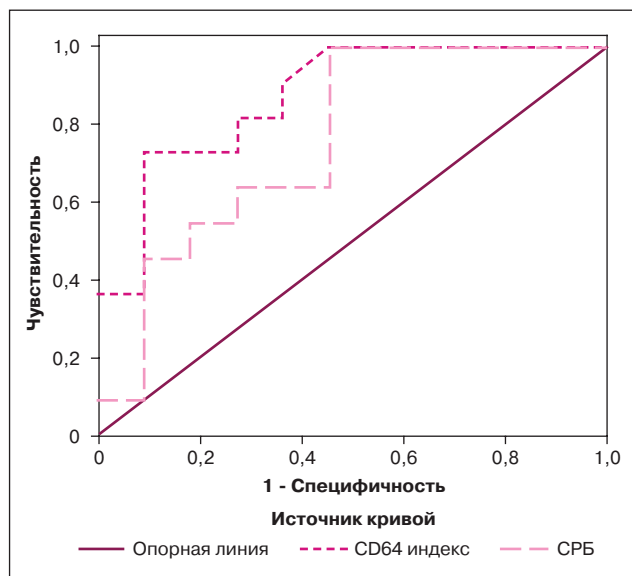
2,38, а у новорожденных — выше 1,86 (AUC 0,88 и 0,82, чувствительность 71 и 77%, специфичность 100 и 79%, положительная прогностическая значимость 100 и 53%, отрицательная прогностическая значимость 96 и 92%, соответственно) [17]. Можно предположить, что при увеличении размера нашей выборки значения точек отсечения для пациентов разного возраста будут полностью сопоставимы с цитированным выше исследованием. Нельзя исключить влияние на уровень маркеров бактериального воспаления этиологии сепсиса. В цитированном исследовании во всех случаях подтвержденного сепсиса преобладала грамположительная флора [17]. В нашей группе в положительной гемокультуре обнаруживались как грамположительные, так и грамотрицательные возбудители. Анализ влияния этиологически значимых возбудителей сепсиса на поведение маркеров бактериального воспаления может быть целесообразным при увеличении выборки пациентов.

Использование таких рутинных на сегодняшний день маркеров сепсиса, как прокальцитонин и СРБ, обсуждается и оценивается в литературе неоднозначно. Davidson с соавт. в своем исследовании показали, что СРБ не может быть маркером сепсиса в послеоперационном периоде у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения, так как его уровень остается повышенным в течение первых 72 ч после вмешательства [19]. Подтверждение этому факту имеет место и в нашем исследовании: мы не выявили статистически значимых различий уровня СРБ между группами пациентов, развивших сепсис, и без сепсиса в послеоперационном периоде.

В том же исследовании было показано, что уровень прокальцитонина в первые сутки после кардиохирургических вмешательств может быть повышенным, а через 24 ч начинает снижаться, именно поэтому его можно использовать в качестве раннего маркера начала инфекционного процесса (со 2-х сут после операции) [19]. Кроме того, было доказано, что аномально высокий уровень РСТ через 72 ч после операции независимо ассоциируется с повышенной потребностью в циркуляторной поддержке и длительностью искусственной вентиляции легких.

Перечисленные факты заставляют продолжить поиск новых лабораторных маркеров, которые бы с большой вероятностью могли прогнозировать начало генерализованного инфекционного процесса. Не прекращается изучение уровня цитокинов, например интерлейкина 6, в качестве предиктора сепсиса у детей до одного года [18, 20], липополисахаридсвязывающего протеина (LPB) — многообещающего маркера ранней стадии сепсиса [21]. Большое число исследований посвящено информативности комбинаций различных маркеров для увеличения прогностической значимости показателей:

**Рис.** ROC-кривые для исследуемых лабораторных показателей — CD64-индекса и С-реактивного белка



например, LPB + CD64-индекс, или общее число нейтрофилов, отношение незрелых и зрелых форм нейтрофилов + CD64-индекс [21–23].

В настоящее время в отношении информативности различных ранних маркеров сепсиса больше вопросов, чем ответов. С одной стороны, клинический диагноз сепсиса без микробиологического подтверждения очень субъективен и зависит от клинического течения послеоперационного периода и лабораторных данных. С другой — улучшение состояния всех наших пациентов с клинической картиной SIRS без диагностированного очага инфекции после назначения адекватной антибактериальной терапии еще не говорит о том, что в данную группу, в отсутствие объективного (микробиологического!) подтверждения, не могли попасть случаи небактериального и негрибкового сепсиса. По мнению ряда исследователей, помимо грибов и бактерий патогенами в таких случаях могут быть и вирусы [23]. Таким образом, поиск септических маркеров неизбежно затрагивает широко обсуждаемый вопрос: что вообще считать сепсисом.

Необходимо отметить, что данное исследование впервые проведено у пациентов первого года жизни, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения; другие данные о прогностической значимости CD64-индекса у предоперированной категории больных в литературе в настоящее

время отсутствуют. Полученные результаты позволяют рассматривать CD64-индекс как один из возможных наиболее ранних и специфичных лабораторных тестов для диагностики сепсиса, однако мы признаем, что требуются дальнейшие, более обширные исследования с включением большего количества больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что С-реактивный белок не может рассматриваться как надежный ранний маркер сепсиса, что обусловлено, вероятно, особенностями его динамики в послеоперационном периоде. Специфичность этого показателя невысока и составляет лишь 50%. Информативность прокальцитонинового теста в нашем исследовании также была ниже, чем значения CD64-индекса. Прокальцитонин тест имеет ограничения для диагностики сепсиса в первые дни жизни, а также в первые сутки после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Повышение CD64-индекса более 2,00 свидетельствует о высоком риске развития сепсиса у младенцев в послеоперационном периоде. Целесообразно проведение дополнительного исследования информативности этого нового маркера бактериального воспаления для последующего внедрения его в широкую клиническую практику.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bizzarro M.J., Raskind C., Baltimore R.S., Gallagher P.G. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics*. 2005 Sep; 116 (3): 595–602.
- The UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME), Levels and trends in Child Mortality: Report, UNICEF. *New York*. 2013. URL: [http://www.childinfo.org/files/Child\\_Mortality\\_Report\\_2013.pdf](http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2013.pdf)
- Strunin O.V., Gorbatyh Ju.N., Shun'kin A.V., Novikova M.A. Features an answer for the correction of congenital heart defects in infants under extracorporeal circulation. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya*. 2009; 1: 55–58.
- Wheeler D.S., Jeffries H.E., Zimmerman J.J., Wong H.R., Carcillo J.A. Sepsis in the pediatric cardiac intensive care unit. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2011 Jul 1; 2 (3): 393–9.
- Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International consensus conference on pediatric sepsis: international pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: 2–8.
- Davis B.H. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005; 5: 193–207.
- Ng P.C., Lam H.S. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18: 125–131.
- Casado-Flores J., Blanco-Quiros A., Asensio J., Arranz E., Garrote J.A., Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatric Critical Care Med*. 2003; 4: 190–195.
- Goia C. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related monogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91: F283–F286.
- Livaditi O., Kotanidou A., Psarra A., Dimopoulou I., Sotiropoulou C., Augustatou K. et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine*. 2006; 36: 283–290.
- Davis B.H., Olsen S.H., Ahmad E., Bigelow N.C. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 654–661.
- Davis B.H., Bigelow N.C. Comparison of neutrophil CD64 expression, manual myeloid immaturity counts, and automated hematology analyzer flags as indicators of infection or sepsis. *Lab Hematol*. 2005; 11: 137–147.
- Nuutila J., Hohenthal U., Laitinen I., Kotilainen P., Rajamaki A., Nikoskelainen J. et al. Simultaneous quantitative analysis of Fc-gamma-RI (CD64) expression on neutrophils and monocytes: a new, improved way to detect infections. *J Immunol Methods*. 2007; 328: 189–200.
- Ng P.C., Li G., Chui K.M., Chu W.C., Li K., Wong R.P. et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res*. 2004; 56: 796–803.
- Layseca-Espinosa E., Perez-Gonzalez L.F., Torres-Montes A., Baranda L., de la Fuente H., Rosenstein Y. et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13: 319–327.
- Bhandari V., Wang C., Rinder C., Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics*. 2008; 121: 129–134.
- Mojca Groselj-Grenc, Alojz Ihan, Maja Pavcnik-Arnol, Andreja Natasa Kopitar, Tanja Gmeiner-Stopar et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1950–1958.
- Bhandari V. Cytokines in neonatal sepsis: diagnostic and therapeutic considerations. In: Singhi S. ed. *Current Concepts in Pediatric Intensive Care. Chandigarh, India: Relume Printec*. 2000. P. 92–107.
- Davidson J., Tong S., Hauck A., Lawson D.S., da Cruz E., Kaufman J. Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatric Research*. 2013; 74 (4): 413–419.
- Gonzalez B.E., Mercado C.K., Johnson L., Brodsky N.L., Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med*. 2003; 31: 60–68.
- Romagnoli C., Frezza S., Cingolani A. et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr*. 2001; 160: 345–350.
- Теплаев Р.Ф. Использование поликлональных иммуноглобулинов в лечении сепсиса. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 19–23.
- Luyt C.E. Viral disease in ICU patients: a long time underestimated; but aware of overestimation. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 968–970.