КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ • CLINICAL OBSERVATIONS

ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА НЕТИПОВЫХ БИОМАРКЕРОВ (MDW, MHLA-DR, ИЛ-6) В РАННЕМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ И МОНИТОРИНГЕ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Федык О.В.*, Миминошвили Л.Г., Шевченко Ю.Л.
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_162

Резюме. Обоснование: инфекционные осложнения в кардиохирургии остаются ведущей причиной госпитальной летальности. Традиционные маркеры воспаления, такие как абсолютное количество лейкоцитов (WBC) и уровень С-реактивного белка (СРБ), а также прокальцитонин (PCT), часто теряют свою специфичность на фоне синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), неизбежно возникающего после массивной хирургической агрессии. Это формирует опасную «диагностическую иллюзию», затрудняющую своевременное выявление сепсиса.

Материалы и методы: представлено клиническое наблюдение 70-летнего пациента высокого хирургического риска с отягощенным коморбидным фоном (ИБС, ПИКС, ХСН), перенесшего аортокоронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце без использования аппарата искусственного кровообращения. Проанализирована кинетика рутинных маркеров (лейкоциты, прокальцитонин) и нетиповых биомаркеров – интерлейкина-6 (ИЛ-6), ширины распределения моноцитов (MDW) и экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена DR на моноцитах (mHLA-DR) – в раннем послеоперационном периоде на фоне развития нагноения ретростернальной гематомы и тяжелого септического шока.

Результаты: в первые трое суток после операции традиционные биомаркеры (прокальцитонин и лейкоциты) демонстрировали ложноположительную динамику к снижению (уровень PCT снизился с 1,44 до 0,88 нг/мл), маскируя развитие компартментализованной инфекции. В то же время нетиповые маркеры сигнализировали об инфекционной угрозе: ИЛ-6 продемонстрировал экспоненциальный рост до 174,4 пг/мл к третьим суткам, а параметр MDW превысил критическое пороговое значение (>20,5 ед.). Параллельно с гиперактивацией наблюдалось катастрофическое падение экспрессии mHLA-DR с исходных 97,4% до 65% на третьи сутки, и до 1,0% в момент развития шока, что свидетельствовало о терминальной стадии иммунопаралича. Данная дивергенция маркеров предшествовала обвальной декомпенсации, развитию септического шока на 13-е сутки и последующему присоединению грибковой суперинфекции (Aspergillus niger, Candida albicans).

Заключение: интегративное использование мультимаркерной панели, включающей ультраранние триггеры воспаления (ИЛ-6), биофизические индикаторы клеточной активации врожденного иммунитета (MDW) и маркеры функциональной компетентности адаптивного иммунитета (mHLA-DR), позволяет преодолеть ограничения рутинных лабораторных тестов. Мониторинг данных показателей обеспечивает выявление инфекции и иммунопаралича за несколько суток до клинической декомпенсации гемодинамики, открывая окно для своевременной хирургической санации и таргетной иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: септический шок, аортокоронарное шунтирование, биомаркеры, ИЛ-6, MDW, mHLA-DR, иммунопаралич, сепсис.

INTEGRATIVE ASSESSMENT OF ATYPICAL BIOMARKERS (MDW, MHLA-DR, IL-6) IN THE EARLY PREDICTION AND MONITORING OF SEPTIC SHOCK FOLLOWING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Fedyk O.V.*, Miminoshvili L.G., Shevchenko Yu.L.
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Background: Infectious complications in cardiac surgery remain a leading cause of in-hospital mortality. Traditional inflammatory markers, such as absolute white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP) level, and procalcitonin (PCT), often lose their specificity against the background of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which inevitably occurs after major surgical trauma. This creates a dangerous "diagnostic illusion" that complicates the timely detection of sepsis.

Materials and Methods: We present a clinical case of a 70-year-old patient with high surgical risk and a burdened comorbid background (coronary artery disease, post-infarction cardiosclerosis, chronic heart failure) who underwent off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). We analyzed the kinetics of routine markers (leukocytes, procalcitonin) and non-standard biomarkers – interleukin-6 (IL-6), monocyte distribution width (MDW), and monocytic human leukocyte antigen-DR expression (mHLA-DR) – in the early postoperative period amid the development of a suppurating retrosternal hematoma and severe septic shock.

Results: In the first three days postoperatively, traditional biomarkers (procalcitonin and leukocytes) demonstrated a misleading downward trend (PCT level decreased from 1.44 to 0.88 ng/mL), masking the development of a compartmentalized infection. At the same time, non-standard markers signaled an infectious threat: IL-6 demonstrated exponential growth up to 174.4 pg/mL by the third day, and the MDW parameter exceeded the critical threshold (>20.5 units). Concurrently with hyperactivation, a catastrophic drop in mHLA-DR expression was observed, from an initial 97.4% to 65% on the third day, and down to 1.0% at the onset of shock, indicating a terminal stage of immunoparalysis. This divergence of markers preceded an abrupt decompensation, the development of septic shock on the 13th day, and the subsequent addition of a fungal superinfection (Aspergillus niger, Candida albicans).

Conclusion: The integrative use of a multimarker panel, including ultra-early triggers of inflammation (IL-6), biophysical indicators of innate immune cell activation (MDW), and markers of adaptive immune functional competence (mHLA-DR), makes it possible to overcome the limitations of routine laboratory tests. Monitoring these parameters ensures the detection of infection and immunoparalysis several days before clinical hemodynamic decompensation, opening a window for timely surgical debridement and targeted immunomodulatory therapy.

Keywords: septic shock, coronary artery bypass grafting, biomarkers, IL-6, MDW, mHLA-DR, immunoparalysis, sepsis.

Введение

Инфекционные осложнения и сепсис в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств остаются одной из наиболее сложных проблем современной реаниматологии и интенсивной терапии [1]. Несмотря на совершенствование хирургической техники, развитие анестезиологического пособия и внедрение современных протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики, частота развития тяжелого сепсиса и септического шока у данной категории пациентов продолжает вносить существенный вклад в структуру госпитальной летальности [2].

* e-mail: FedykOV@pirogov-center.ru

Кардиохирургическое вмешательство, независимо от использования аппарата искусственного кровообращения (ИК), представляет собой модель колоссальной хирургической агрессии, которая запускает каскад системных иммунных и метаболических реакций, известных как синдром системного воспалительного ответа (ССВО или SIRS) [3].

Патофизиология данного процесса обусловлена массивным повреждением тканей в результате стернотомии, ишемией и последующей реперфузией миокарда, а также неизбежной кровопотерей и гемотрансфузией. [4] В ответ на асептическое альтеративное повреждение эндотелия и кардиомиоцитов происходит массированный выброс в системный кровоток молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (Damage-Associated Molecular Patterns – DAMPs) [5]. К ним относятся внутриклеточные белки (например, HMGB1), белки теплового шока (S100), фрагменты митохондриальной ДНК и гистоны. Распознавание этих молекул паттерн-распознающими рецепторами (в частности, Toll-подобными рецепторами TLR2 и TLR4) на поверхности клеток врожденной иммунной системы приводит к мгновенной активации макрофагов, моноцитов и нейтрофилов с последующим лавинообразным высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) [6].

Клиническая и лабораторная манифестация этого стерильного, асептического воспаления фенотипически неотличима от истинного инфекционного сепсиса, инициированного патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs) [5]. В этом заключается главная диагностическая дилемма: традиционные биомаркеры, исторически используемые для верификации инфекции, в условиях кардиохирургической агрессии теряют свою специфичность [2].

Абсолютное количество лейкоцитов (WBC) и уровень С-реактивного белка (СРБ) демонстрируют закономерный и резкий подъем у всех без исключения пациентов в первые сутки после стернотомии [7]. Прокальцитонин (PCT), который в общей терапевтической практике считается высокоспецифичным маркером бактериальной инвазии, в кардиохирургии демонстрирует феномен транзиторного неспецифического повышения [8]. Под воздействием системного выброса провоспалительных цитокинов экспрессия гена CALC-I активируется в паренхиматозных органах (печени, почках, жировой ткани) даже в отсутствие бактериального эндотоксина, что приводит к формированию ложноположительного пула прокальцитонина в плазме крови.12 Транслокация микрофлоры из ишемизированного кишечника в условиях периоперационной гемодинамической нестабильности дополнительно стимулирует этот выброс [9]. В результате, в первые 48–72 часа после операции уровень PCT может достигать значений, традиционно ассоциируемых с тяжелым сепсисом, лишая клинициста возможности ранней дифференциальной диагностики [9; 10].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует не только несостоятельность рутинных биомаркеров в прогнозировании тяжелого гнойно-септического осложнения (нагноения ретростернальной гематомы с развитием септического шока), но и парадоксальную псевдонегативную динамику прокальцитонина непосредственно в момент развития критического состояния. В то же время, интегративное использование нетиповых для рутинной практики маркеров – интерлейкина-6 (ИЛ-6), ширины распределения моноцитов (MDW) и экспрессии HLA-DR на моноцитах (mHLA-DR) – позволило зафиксировать вектор патологического ответа начиная с самых ранних этапов послеоперационного периода. Этот отчет призван провести исчерпывающий анализ патофизиологических механизмов, лежащих в основе кинетики этих биомаркеров, обосновав необходимость их внедрения в алгоритмы предиктивной диагностики.

Клинический анамнез и исходный статус пациента

Пациент С., 70 лет, поступил в Клинику грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 13.04.2026 для проведения плановой реваскуляризации миокарда. Пациент представлял собой типичного представителя когорты высокого кардиохирургического риска с отягощенным коморбидным фоном.

Кардиологический и соматический профиль

В анамнезе пациента фигурирует длительно существующая гипертоническая болезнь III стадии (риск сердечно-сосудистых осложнений 4) с частыми эпизодами повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст. при целевых значениях 130/80 мм рт. ст. Пациент страдает ИБС, стабильной стенокардией напряжения III функционального класса. Клиническое ухудшение началось в сентябре 2025 г., а 25.11.2025 пациент перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ), что привело к формированию постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) с рубцовыми изменениями по нижней стенке левого желудочка.

Данные коронароангиографии (КАГ), выполненной 25.11.2025, выявили тяжелое многососудистое поражение коронарного русла, исключающее возможность эндоваскулярного лечения:

- Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – без гемодинамически значимых сужений.
- Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) – протяженный кальцинированный стеноз 75% в проксимальной и средней трети.
- Диагональная ветвь (ДВ) – хроническая окклюзия, дистальное русло контрастируется по системе межсистемных коллатералей.
- Огибающая артерия (ОА) – критический стеноз 90% в средней трети.
- Ветвь тупого края (ВТК) – окклюзирована, с контрастированием по внутрисистемным коллатералям.
- Правая коронарная артерия (ПКА) – окклюзирована на проксимальном уровне.

На фоне перенесенного инфаркта и хронической ишемии сформировалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1 стадии, II функционального класса. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка была снижена до 45%. ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 63 уд./мин., отклонение электрической оси сердца влево, неполную блокаду левой ножки пучка Гиса (НБЛНПГ) и ишемические изменения по передне-боковой стенке.

Антропометрические и физикальные параметры пациента: рост 185 см, масса тела 85 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,84 кг/м^2, площадь поверхности тела составила 2,03 м^2. Группа крови пациента – O(I), резус-фактор положительный (Rh+), антигены системы Kell отрицательные, фенотип CcEe: C+c-E-e+.

Сопутствующие заболевания: нестенозирующий атеросклероз экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также хронический гастрит в стадии ремиссии. В хирургическом анамнезе – ушивание левого легкого по поводу проникающего ножевого ранения и оперативное вмешательство по поводу осложненной язвенной болезни желудка.

Табл. 1. Предоперационный лабораторный скрининг

Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы
Лейкоциты (WBC)	8,235	4,000–9,000	x10⁹/л
Эритроциты (RBC)	5,1	4,0–5,0	x10¹²/л
Гемоглобин (HGB)	143	130–160	г/л
Тромбоциты (PLT)	278	150–400	x10⁹/л
Прокальцитонин (PCT)	0,05	0–0,05	нг/мл
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	2,97	<7,0	пг/мл
mHLA-DR (доля клеток)	97,4%	>80%	%
mHLA-DR (интенсивность)	14,1	–	MFI
Пресепсин	349	0–337	пг/мл

Предоперационный лабораторный скрининг (13.04.2026)

В день госпитализации пациенту был выполнен расширенный лабораторный скрининг, результаты которого отражали стабильное состояние и отсутствие активного инфекционно-воспалительного процесса (Табл. 1).

Как видно из представленных данных, базовые маркеры воспаления (WBC, PCT, ИЛ-6) находились в пределах физиологической нормы. Особого внимания заслуживает высочайший уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах (97,4%), что свидетельствует об абсолютно интактном, компетентном звене клеточного адаптивного иммунитета, готовом к полноценной антигенпрезентации.

Единственным показателем, продемонстрировавшим незначительное отклонение от нормы, стал пресепсин (349 пг/мл при верхней границе нормы 337 пг/мл). Пресепсин (sCD14-ST) является растворимым фрагментом рецептора CD14, который экспрессируется на макрофагах и моноцитах. Незначительное повышение его базального уровня у данного пациента, вероятно, ассоциировано с наличием хронической сердечной недостаточности, эндотелиальной дисфункцией и субклинической гипоперфузией стенки кишечника, что вызывает слабую хроническую стимуляцию макрофагального звена DAMPs-молекулами.

Первичное оперативное вмешательство и начало «диагностической иллюзии»

Аортокоронарное шунтирование (14.04.2026)

14.04.2026 пациенту было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце (off-pump) без использования аппарата ИК. Операция включала аутоартериальное шунтирование ПМЖА с использованием левой внутренней грудной артерии (LIMA) и аутовенозное шунтирование ветви тупого края (ВТК). Отказ от ИК был обоснован стремлением минимизировать системный воспалительный ответ, снизить риск церебральных и почечных осложнений у коморбидного пациента старшей возрастной группы с исходно сниженной фракцией выброса. Однако, несмотря на off-pump методику, хирургическая агрессия (стернотомия, перикардиотомия, тракции сердца, неизбежная ишемия миокарда во время наложения анастомозов) стала мощным триггером ССВО.

Ранние послеоперационные осложнения

Уже в первые послеоперационные сутки (15.04.2026) течение осложнилось развитием пароксизма фибрилляции предсердий, который потребовал медикаментозной терапии с последующим проведением электроимпульсной терапии (ЭИТ) 16.04.2026 для восстановления синусового ритма. Кроме того, был диагностирован нарастающий двусторонний гидроторакс, потребовавший агрессивной хирургической тактики:

- **17.04.2026** – дренирование правой плевральной полости, эвакуировано 800 мл серозно-геморрагического экссудата. Микробиологическое исследование плевральной жидкости от этой даты роста аэробных и анаэробных микроорганизмов не выявило.
- **21.04.2026** – дренирование левой плевральной полости с эвакуацией 500 мл жидкости.
- **22.04.2026** – повторное дренирование правой плевральной полости (эвакуировано 600 мл).

Начиная с 21.04.2026 стали фиксировать умеренное промокание асептических повязок в области стернотомной раны. В классической клинической парадигме эти явления (гидроторакс, промокание повязок, аритмии) часто расцениваются как типичные проявления послеоперационной сердечной недостаточности и постперикардиотомного синдрома. Однако именно в этот период лабораторные маркеры начали демонстрировать критическое расхождение, формируя "диагностическую иллюзию".

Дивергенция биомаркеров: Раннее выявление инфекционной угрозы (15.04–17.04)

Для понимания глубины развивающейся патологии необходимо проанализировать кинетику биомаркеров в первые 72 часа после операции. Традиционные подходы (WBC, PCT) демонстрировали картину закономерного разрешения послеоперационного воспаления, тогда как инновационные маркеры (ИЛ-6, MDW, mHLA-DR) громко сигнализировали о формирующемся инфекционном очаге.

Несостоятельность и парадокс прокальцитонина

Как было отмечено ранее, PCT подвержен транзиторному повышению после хирургической травмы. У пациента уровень PCT в 1-е сутки (15.04) закономерно возрос до **1,44** нг/мл. В клинической практике такой уровень расценивается как высокий риск системной инфекции, однако в контексте 1-х суток после АКШ он интерпретируется как нормальная реакция на операционный стресс.

К 3-м суткам (17.04) уровень PCT снизился до **0,88** нг/мл. Эта нисходящая тенденция (снижение почти вдвое) создает у клинициста абсолютную уверенность в благоприятном течении процесса и разрешении ССВО. При локализованных хирургических инфекциях, таких как изолированное нагноение ретростернальной гематомы, барьерные механизмы организма временно изолируют очаг от системного кровотока (компартментализация инфекции). В таких условиях стимуляция С-клеток и паренхиматозных органов эндотоксинами минимальна, что объясняет низкую или даже падающую концентрацию PCT вплоть до момента системного прорыва микроорганизмов.

Параллельно этому, абсолютное число лейкоцитов (WBC) вело себя аналогичным образом: пик на 1-е сутки (**22,982×10⁹/л**) с последующим снижением к 3-м суткам (**13,785×10⁹/л**). Лейкоцитоз первых суток отражает демаргинацию пула лейкоцитов под воздействием катехоламинов и кортизола, выделяющихся во время хирургического стресса, и не имеет диагностической ценности в отношении сепсиса.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) как сверхранний предиктор

В то время как PCT и лейкоциты «успокаивали» врачей, интерлейкин-6 демонстрировал совершенно иную траекторию. ИЛ-6 – это плейотропный провоспалительный цитокин, синтезируемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками [6]. Его кинетика значительно опережает PCT: уровень ИЛ-6 начинает возрастать в течение первых 1–2 часов после инфекционного или травматического стимула, достигая пика к 6 часам. Благодаря короткому периоду полувыведения, ИЛ-6 обладает уникальной способностью отражать воспалительный статус организма в реальном времени.

У пациента уровень ИЛ-6 показал следующую динамику:

- Исходно: 2,97 пг/мл
- 1-е сутки (15.04): 56,39 пг/мл
- 3-е сутки (17.04): **174,4** пг/мл.

При неосложненном послеоперационном течении концентрация ИЛ-6, достигнув пика в первые сутки, должна стремительно снижаться. Трехкратный рост уровня ИЛ-6 к 3-м суткам являлся патологическим феноменом, однозначно указывающим на персистенцию и нарастание воспалительного триггера [7]. Исследования показывают, что ИЛ-6 обладает превосходной чувствительностью для ультраннего предсказания послеоперационной пневмонии и медиастинита после кардиохирургических операций, значительно опережая прокальцитонин и СРБ. Этот прогрессирующий рост был первым «красным флагом» компартментализованной инфекции.

Ширина распределения моноцитов (MDW): биофизическая сигнатура сепсиса

В соответствии с клинической задачей, внедрение в мониторинг пациента параметра ширины распределения моноцитов (MDW) обеспечило независимое подтверждение инфекционной угрозы. На ранних стадиях инфекции, до появления клинических симптомов, моноциты претерпевают функциональные изменения, которые связаны с морфологическими преобразованиями. Во время сепсиса моноциты проявляют значительную гетерогенность в отношении их размера и плотности. Показателем такого моноцитарного анизоцитоза является ширина распределения моноцитов (MDW) [14].

Это новый биомаркер сепсиса, предназначенный для использования у взрослых пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, которым назначен общий анализ крови с лейкоцитарной формулой для раннего выявления пациентов с сепсисом или риском его развития, выполняется на автоматическом гематологическом анализаторе UniCel DxH 900, производства Beckman Coulter. MDW можно получить в ходе рутинного общего анализа крови с дифференцировкой по лейкоцитам без необходимости забора дополнительной крови или использования дополнительных реагентов.

Технология COULTER VCS для дифференциального подсчета лейкоцитов использует три вида измерений: индивидуальный объем клеток, высокочастотную проводимость и рассеивание лазерного света. Комбинация низкочастотного тока, высокочастотного тока и технологии рассеивания света дает множество данных о клетках [15].

Пороговым значением MDW является значение 20,0 в пробах венозной крови с K2ЭДТА для взрослых пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи. Abdullah Özer и соавт. установили, что для популяции пациентов, перенесших сердечно-сосудистые операции, оптимальным пороговым значением (cut-off) для ранней детекции сепсиса является MDW >20,5 ед. (чувствительность 90,1%, специфичность 84,2%) [16]. Динамика MDW у пациента продемонстрировала раннее превышение этого критического порога уже в первые трое суток после операции. В отличие от лейкоцитоза, который не специфичен, аномальное расширение популяции моноцитов (MDW>20,5) служило биофизическим подтверждением того, что клетки врожденного иммунитета вступили в активную фазу борьбы с размножающимся в средостении патогеном, несмотря на обманчиво спокойную динамику прокальцитонина [17].

mHLA-DR: Переход от гиперинфламмации к глубокому иммунопараличу

Если ИЛ-6 и MDW отражают гиперактивацию системного иммунитета, то динамика экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена DR на моноцитах (mHLA-DR) позволяет заглянуть в функциональное состояние адаптивного звена. Молекулы HLA-DR (MHC II класса) критически необходимы моноцитам для презентации процессированных антигенов Т-хелперам (CD4+). Без этого взаимодействия запуск специфического клеточного и гуморального иммунного ответа невозможен [18].

Развитие тяжелого сепсиса или обширной травмы характеризуется двухфазным иммунным ответом: первичный гипервоспалительный ответ (SIRS) быстро сменяется компенсаторным противовоспалительным синдромом (CARS), который может перерасти в фатальный иммунопаралич [4]. Под воздействием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ТФР-β) происходит транскрипционное подавление генов MHC II класса, а уже существующие молекулы HLA-DR интернализуются внутрь клетки и деградируют в протеасомах [19]. В результате моноцит «слепнет» – он не способен активировать Т-лимфоциты.

Анализ кинетики mHLA-DR у данного пациента демонстрирует катастрофическую деградацию иммунной компетентности:

1. **До операции (13.04):** Идеальное состояние иммунитета. Доля CD14+HLA-DR+ моноцитов составила **97,4%**, интенсивность (MFI) – **14,1.** Пациент был полностью готов к оперативному вмешательству.
2. **1-е сутки (15.04):** Закономерное стресс-индуцированное снижение доли до **80,6%** и MFI до **5,6**. Это физиологическая реакция на кардиохирургическую травму, ограничивающая аутоагрессию. В норме к 3-м суткам должен начаться подъем показателей.
3. **3-е сутки (17.04):** Вместо восстановления, доля mHLA-DR продолжила падать, достигнув **65,0%**, интенсивность – **8,3**. Это снижение <**80%** является серьезным предиктором присоединения вторичной инфекции. Заблокированные моноциты теряют способность очищать очаг в средостении.

Таким образом, к 17.04 (3-е сутки) сформировалась идеальная биомаркерная комбинация надвигающейся катастрофы: **ИЛ-6 экспоненциально рос (174,4 пг/мл), MDW сигнализировал о морфологической перегрузке моноцитов (>20,5), а mHLA-DR (65%) свидетельствовал об угасании их функциональной активности.** Все это происходило на фоне снижения прокальцитонина (0,88 нг/мл), который «усыплял» бдительность клиницистов.

Критическая декомпенсация: септический шок и рестернотомия (27.04.2026)

Скрытый инкубационный период, маскируемый ложной нормализацией традиционных маркеров, завершился обвальной декомпенсацией на 13-е сутки после операции.

Клиническая картина шока

В 06:00 27.04.2026 у пациента развился пароксизм фибрилляции предсердий (ЧСС 108 уд/мин), сопровождающийся резкой гемодинамической нестабильностью (снижение АД до 90/60 мм рт. ст.). Пациент был экстренно переведен в кардиореанимационное отделение, где потребовалась инициация мощной вазопрессорной и инотропной поддержки для удержания перфузионного давления.

Анализ газов артериальной крови (КЩС) от 27.04 (06:37) зафиксировал развитие глубочайшего шока и тканевой гипоксии:

- **pH:** 7,08 (декомпенсированный ацидоз).
- **pCO_2:** 78 мм рт. ст. (выраженная гиперкапния, свидетельствующая об истощении компенсаторных механизмов дыхания).
- **pO_2:** 49 мм рт. ст. (тяжелая артериальная гипоксемия).
- **Лактат:** 4,2 ммоль/л (с последующим ростом до 6,3 ммоль/л), что является абсолютным маркером анаэробного гликолиза на фоне нарушения микроциркуляции.
- **Дефицит оснований BE(B):** – 7,4 ммоль/л.

Параллельно развернулась картина сепсис-индуцированной коагулопатии потребления: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) удлинилось до катастрофических **154,9** с, протромбиновый индекс (по Квику) упал до 53%, а уровень тромбоцитов резко снизился по сравнению с исходным. Это классическая картина ДВС-синдрома, характерная для грамотрицательного сепсиса.

Экстренная компьютерная томография органов грудной клетки (КТ-ОГК) визуализировала причину катастрофы: значительное увеличение объема гематомы в ретростернальном пространстве и массивное скопление жидкости в правой плевральной полости. Очаг инфекции, ранее изолированный в средостении, прорвал тканевые барьеры, вызвав массивную бактериемию и токсинемию.

Хирургическое вмешательство (рестернотомия)

По жизненным показаниям в 12:30 27.04.2026 пациент был взят в операционную. Диагноз: Остеомиелит (МКБ-10: М86), послеоперационная гематома. В ходе рестернотомии были удалены проволочные лигатуры. При ревизии переднего средостения обнаружена напряженная гематома. Из ретростернального пространства эвакуировано около 300 мл лизированных кровянисто-гнойных масс, а из правой плевральной полости – 1000 мл серозно-геморрагического экссудата. Была проведена радикальная хирургическая обработка: края раны широко разведены, выполнена механическая некрэктомия и многократный лаваж средостения растворами перекиси водорода и хлоргексидина (лавасепта).

Учитывая тяжесть медиастинита и невозможность первичного закрытия грудины, была установлена вакуум-ассистированная дренажная система (ВАК-система/VAC-therapy) для обеспечения постоянной аспирации экссудата, стимуляции грануляций и сближения краев раны.

Апогей лабораторного диссонанса

Анализ биомаркеров крови, взятой в момент развития шока (27.04.2026), поражает своим контрастом:

- Уровень лейкоцитов (WBC) совершил гигантский скачок до **$47{,}12\times10^9$/л** .
- Уровень прокальцитонина (PCT), парадоксальным образом, составил всего **0,149** нг/мл. Несмотря на тяжелейший септический шок с гиперлактатемией и потребностью в вазопрессорах, PCT находился в «серой зоне», близкой к норме. Этот факт подтверждает, что при некоторых локализованных формах инфекции (таких как изолированный медиастинит) стимуляция синтеза прокальцитонина может фатально запаздывать вплоть до стадии декомпенсации.
- В то же время анализ экспрессии mHLA-DR зафиксировал терминальную стадию иммунопаралича: доля CD^{14}+HLA-DR+ моноцитов рухнула до 1,0%. Иммунная система пациента находилась в состоянии полного истощения, утратив способность противостоять инфекции на клеточном уровне.

Динамика в условиях открытой грудной клетки и ВАК-терапии (28.04–03.05)

После установки ВАК-системы пациент находился в отделении реанимации. Учитывая развитие острой почечной недостаточности (нарастание креатинина до 139,5 мкмоль/л на фоне шока), проводились сеансы продленной гемодиафильтрации (ГДФ).

Повторные хирургические санации

Инфекционный процесс в средостении характеризовался высокой агрессивностью.

- **28.04.2026** из-за активного поступления экссудата по ВАК-системе была выполнена экстренная операция: удаление ВАК, ревизия (отмечена диффузная кровоточивость мягких тканей), лаваж и переустановка ВАК-системы. В этот день уровень ИЛ-6 оставался угрожающе высоким – **128,3** пг/мл , а уровень лейкоцитов составлял $33{,}36\times10^9$/л. Уровень СРБ, впервые определенный в этот период (30.04), был значительно повышен – **57,8** мг/л.
- **30.04.2026** потребовалась третья плановая санация средостения с очередной переустановкой ВАК-системы.

В этот период микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) от 29.04 выявило рост типичной эндогенной микрофлоры ротоглотки – *Staphylococcus epidermidis* ($\times10^2$) и *Streptococcus oralis* ($\times10^2$), что свидетельствовало о развитии микроаспирации на фоне длительной ИВЛ.

Последствия иммунопаралича: присоединение грибковой флоры

Драматическое падение экспрессии mHLA-DR до 1% не прошло бесследно. Глубочайшая моноцитарная анергия и Т-клеточная дисфункция делают пациентов критически уязвимыми для оппортунистических и грибковых инфекций [18].

Закономерным итогом этого иммунодефицита стали результаты посева лаважной жидкости от 06.05.2026, которые выявили рост грибковых патогенов: **Aspergillus niger complex** ($\times10^1$) и **Candida albicans** ($\times10^3$). Грибковая суперинфекция легких у кардиохирургических пациентов является грозным маркером летального исхода. Она развивается исключительно на фоне отсутствия клеточного иммунного контроля, что блестяще предсказывалось прогрессирующим падением mHLA-DR с 15-го по 27-е апреля. Данный факт подтверждает, что мониторинг mHLA-DR не просто констатирует факт воспаления, но и стратифицирует риск развития фатальных внутрибольничных суперинфекций [21].

Окончательное закрытие раны и стабилизация (04.05–08.05)

Лишь к 4 мая (в 21-е сутки после первичной операции) на фоне комплексной интенсивной, в том числе антибак-

териальной и иммунной терапии, неоднократных хирургических санаций и стабилизации гемодинамики, местный процесс в средостении удалось взять под контроль.

04.05.2026 была выполнена операция: «Санационная операция переднего средостения и полости перикарда. Ушивание послеоперационной раны». ВАК-система была удалена. После освежения краев раны был выполнен реостеосинтез грудины 8-ю стальными лигатурами. Рана мягких тканей ушита отдельными узловыми швами по Донати.

Лабораторная динамика начала отражать тенденцию к разрешению сепсиса, хотя системное воспаление еще сохранялось. К 07.05.2026 уровень лейкоцитов снизился до $10{,}63\times10^9$/л, прокальцитонин оставался низким (0,06 нг/мл). Однако ИЛ-6 все еще был повышен до **36,97** пг/мл (при норме <7), а пресепсин находился на высоком уровне – **1000** пг/мл, что отражало продолжающийся процесс репарации тканей и сохраняющуюся активацию макрофагов. Гемодинамика стабилизировалась (АД 120/60 мм рт. ст. без вазопрессорной поддержки), пациент пришел в сознание и был переведен на самостоятельное дыхание.

Патофизиологическая и диагностическая дискуссия

Представленное клиническое наблюдение является хрестоматийным примером того, как слепое доверие традиционным биомаркерам может привести к запаздыванию диагноза и развитию угрожающих жизни осложнений. Анализ кинетики биомаркеров позволяет сформулировать новую парадигму предиктивного мониторинга в кардиохирургии.

Интерлейкин-6: сверхранний триггер

Доказано, что ИЛ-6 обладает наивысшей чувствительностью в первые 24–48 часов после операции [7]. В отличие от СРБ (который достигает пика лишь через 48 часов) и прокальцитонина (который дает мощные ложноположительные пики после ИК и стернотомии), ИЛ-6 имеет короткий период полувыведения. Его персистирующее повышение с 56 до 174 пг/мл к 3-м суткам должно рассматриваться клиницистом не как «хвост» хирургического стресса, а как четкий сигнал о непрекращающемся патогенном воздействии в организме [6]. Внедрение ИЛ-6 в рутинную практику позволяет сократить время до постановки диагноза на 24–36 часов.

Ширина распределения моноцитов (MDW): индикатор на передовой линии

Ключевым преимуществом MDW является его доступность: этот параметр не требует дополнительных затрат, времени или реагентов, так как рассчитывается автоматически в ходе общего анализа крови с лейкоформулой (CBC-Diff) [14].

Физиологический смысл повышения MDW выше порогового значения заключается в морфологической трансформации моноцитов. Форма и распределение моноцитов быстро меняются в ответ на инфекцию [16]. Эта гетерогенность (анизоцитоз) надежно улавливается анализатором. Ioanna Kotsiri и соавторы утверждают, что поскольку MDW отражает изменения в объеме моноцитов, связанные с активацией иммунитета, его значимость при травматическом сепсисе подтверждается биологически, хотя необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения его диагностической и прогностической полезности в этих условиях [22]. В данном клиническом наблюдении ранняя динамика MDW коррелировала с ростом ИЛ-6, создавая надежный тандем для дифференциации локализованной инфекции от стерильного послеоперационного ССВО.

mHLA-DR: стратификация риска и терапевтическая мишень

Мониторинг mHLA-DR является вершиной иммунологического контроля. Его снижение менее 8000 AB/C (или менее 30% позитивных клеток) знаменует переход от защитного воспаления к иммунному истощению (CARS) [21].

У пациента наблюдали классическую траекторию фатального иммунопаралича: снижение с 97,4% до 65% на третьи сутки, и обвал до 1% в день шока. Именно это падение обусловило беспрепятственный рост бактерий в ретростернальном пространстве и последующую генерализацию грибковой инфекции (*Aspergillus, Candida*) в легких.

Этот маркер открывает перспективы для прецизионной медицины. Пациенты с доказанным снижением mHLA-DR (подобно данному клиническому случаю) являются идеальными кандидатами для заместительной иммуностимулирующей терапии. Введение рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (IFN-γ) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) способно восстановить экспрессию HLA-DR на моноцитах, предотвратить иммунопаралич и снизить риск вторичных внутрибольничных инфекций и летальности [18].

Заключение

Инфекционные осложнения в кардиохирургии, протекающие в замкнутых пространствах (медиастинит, нагноение ретростернальной гематомы), способны длительное время маскироваться под неосложненное послеоперационное течение. Рутинные маркеры, такие как прокальцитонин и лейкоцитоз, в таких условиях обладают критически низкой чувствительностью, формируя опасную «диагностическую иллюзию», которая рассеивается лишь на стадии тяжелого, декомпенсированного септического шока.

История болезни этого пациента убедительно доказывает необходимость смены диагностической парадигмы. Интегративное использование мультимаркерной панели, включающей ультраранние триггеры воспаления (ИЛ-6), биофизические индикаторы клеточной активации врожденного иммунитета (MDW) и маркеры функциональной компетентности адаптивного иммунитета (mHLA-DR), формирует надежное «окно возможностей».

Дивергенция этих показателей – одновременный рост ИЛ-6 и MDW на фоне прогрессирующего падения mHLA-DR – позволяет клиницисту диагностировать компартментализованную инфекцию за несколько суток до гемодинамического коллапса. Внедрение подобных инновационных диагностических алгоритмов в рутинную практику ОРИТ является ключом к своевременной хирургической санации, обоснованному применению таргетной иммуномодулирующей терапии и, как следствие, радикальному снижению смертности пациентов с тяжелым послеоперационным сепсисом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jerome E, McPhail MJ, Menon K. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 for postoperative infection in major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. The Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2022; 104(8): 561-570. doi: 10.1308/rcsann.2022.0053.
2. Muhammad YMR, Kah KT, Kok WS. Utility of procalcitonin in diagnosing early postoperative sepsis after pediatric cardiac surgery in Malaysia. Acute and Critical Care. 2025; 40(4): 567-573. doi: 10.4266/acc.005016.
3. Matthias K, Hagen B, Simone S, et al. Prognostic value of procalcitonin in patients after elective cardiac surgery: a prospective cohort study Ann Intensive Care. 2016; 6(1): 116. doi: 10.1186/s13613-016-0215-8.

4. Aurélie G-C, Bernard A, Caroline G, et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. PLoS One. 2012; 7(3): e33095. doi: 10.1371/journal.pone.0033095.
5. Daniel MF, Ingrid A-R, Marta R, et al. Interleukin-6 for diagnosis of sepsis in critically ill adult patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(7): CD011811. doi: 10.1002/14651858.CD011811.
6. Yenifer G-M, Jorge M-L, Felipe-Carlos S-R, et al. Efficiency of IL-6 in Early Prognosis and Follow-Up in Critically Ill Patients with Septic Shock. Diseases. 2024; 12(11): 298. doi: 10.3390/diseases12110298.
7. Vipin KS, Sankara N, Shefali G, et al. Comparison of Procalcitonin, C-reactive Protein, and Interleukin-6 in the Postoperative Course After Lung Decortication Surgery: A Prospective Observational Study. Cureus. 2025; 17(10): e95022. doi: 10.7759/cureus.95022.
8. Christoph S,Yasser S, Konrad R, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. Crit Care. 2006; 10(5): R145. doi: 10.1186/cc5067.
9. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. Crit Care Med. 2000; 28(9): 3171-6. doi: 10.1097/00003246-200009000-00008.
10. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026; Crit Care Med. 2026; 54(4): 725-812. doi: 10.1097/CCM.0000000000007075.
11. Vasiliki B, Evangelia-Areti R, Evangelos J. Biomarkers to guide sepsis management. Ann Intensive Care. 2025; 15: 103. doi: 10.1186/s13613-025-01524-1.
12. Sari K, Milja H, Ville P, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. Crit Care. 2010; 14(6): R205. doi: 10.1186/cc9327.
13. Neeraj S, Aditya J, Nalin S, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as an Early Investigational Marker for the Diagnosis of Sepsis in an Emergency Department of a Tertiary Care Hospital in North India. Cureus. 2022; 14(10): e30302. doi: 10.7759/cureus.30302.
14. Validation of monocyte distribution width decisional cutoff for sepsis detection in the acute setting. Int J Lab Hematol. 2021; 43(4): O183-O185. doi: 10.1111/ijlh.13496.
15. Инструкция к автоматическому гематологическому анализатору Beckman Coulter DxH 900 IFU (C12557AD), 2024. [Instruktsiya k avtomaticheskomu gematologicheskomu analizatoru Beckman Coulter DxH 800 [Operating instructions for the Beckman Coulter DxH 900 IFU (C12557AD), 2024 automatic hydraulic unit; 2024. (In Russ.)]
16. Abdullah Ö, Sercan T, Hüseyin D, et al. The Role of Monocyte Distribution Width in the Early Prediction of Sepsis in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery: A Cross-Sectional Study. Medicina (Kaunas). 2024; 60(9): 1558. doi: 10.3390/medicina60091558.
17. Gregory JE, Quinn H, Elliott DC, et al. Diagnostic Performance of Monocyte Distribution Width for the Detection of Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2025; 6(2): 100073. doi: 10.1016/j.acepjo.2025.100073.
18. Ila J, Walter PC, Edwin PR. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. Front Immunol. 2023; 14: 1130214. doi: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
19. Sandra T, Jessica K, Thorsten B, et al. Monocyte HLA-DR Assessment by a Novel Point-of-Care Device Is Feasible for Early Identification of ICU Patients With Complicated Courses-A Proof-of-Principle Study. Front Immunol. 2019; 10: 432. doi: 10.3389/fimmu.2019.00432.
20. Aurélie C, Bernard F, Bernard A, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. Crit Care. 2010; 14(6): R208. doi: 10.1186/cc9331.
21. Guillaume M, Thomas L, Morgane G, et al. Monocyte HLA-DR expression in septic shock patients: insights from a 20-year real-world cohort of 1023 cases. Intensive Care Med. 2025; 51(10): 1820-1832. doi: 10.1007/s00134-025-08110-w.
22. Ciaccio AM, Agnell L, Bruna L, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as a biomarker of sepsis: An evidenced-based laboratory medicine approach. Clin Chim Acta. 2023; 540: 117214. doi: 10.1016/j.cca.2022.117214.