

АНАЛИЗ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗАМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Б.А. Баширян*, О.А. Гаджиева, Л.А. Сатанин, И.К. Кокаева, В.А. Тере, А.В. Сахаров
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

THE ANALYSIS OF SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN CHILDREN WITH CRANIOSYNOSTOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT

B.A. Bashiryany*, O.A. Gadzhieva, L.A. Satanin, I.K. Kokaeva, V.A. Tere, A.V. Sakharov
N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

*E-mail: bbashiryany@nsi.ru

Аннотация

Введение. Краниосиностозы представляют собой врожденные или приобретенные аномалии черепа, связанные с преждевременным закрытием черепных швов. Для коррекции краниосиностоза применяются малоинвазивные или реконструктивные операции. Настоящая работа направлена на изучение выраженности системного воспаления у детей с краниосиностозами в зависимости от вида и травматичности операции, с использованием показателей С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина. **Материалы и методы.** В исследование были включены 63 пациента с диагнозом «краниосиностоз», оперированные в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида оперативного вмешательства: первая (малоинвазивная хирургия, n = 31) и вторая (реконструктивная хирургия, n = 32). Исследования маркеров воспаления проводили до операции, на первые, третьи и пятые сутки после операции. **Результаты.** Проведен сравнительный анализ маркеров воспаления в послеоперационном периоде. В исследуемых группах инфекционных осложнений не выявлено.

Заключение. Малоинвазивные методы показали меньший уровень системного воспаления по сравнению с реконструктивными операциями, способствуя лучшему послеоперационному восстановлению пациентов. Введение в протокол исследования пресепсина для дифференциальной диагностики синдрома системного воспалительного ответа и инфекционного осложнения может стать важным элементом ведения пациентов благодаря своевременному выявлению инфекции и назначению антибактериальной терапии.

Ключевые слова: краниосиностоз, реконструктивная хирургия, эндоскопическая хирургия, маркеры воспаления, пресепсин, С-реактивный белок, прокальцитонин.

Abstract

Craniosynostosis is a congenital or acquired anomaly of the skull associated with the premature closure of cranial sutures. Both minimally invasive and reconstructive surgeries are used for its correction. **Purpose.** To study the degree of systemic inflammation in children with craniosynostosis depending on the surgery type and the degree of its invasiveness using C-reactive protein, procalcitonin, and presepsin as markers. **Materials and Methods.** 63 patients with diagnosed craniosynostosis who were operated at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery in Moscow were taken in the study. Patients were divided into two groups depending on the type of surgery: Group 1 (minimally invasive surgery, n = 31) and Group 2 (reconstructive surgery, n = 32). Inflammatory markers were measured preoperatively, and on postoperative days 1, 3, and 5. **Results.** A comparative analysis of inflammation markers at the postoperative period was made. No infectious complications were registered in the studied groups. **Conclusion.** Minimally invasive techniques promoted less marked systemic inflammation compared to reconstructive surgeries, thus contributing to better postoperative recovery. Identification of presepsin levels in the postoperative protocol for differential diagnostics of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and infectious complications may be an important aspect of patients' management which will provide timely detection of the infection and timely prescription of antibiotic therapy.

Keywords: craniosynostosis, reconstructive surgery, endoscopic surgery, inflammatory markers, presepsin, C-reactive protein, procalcitonin.

Ссылка для цитирования: Баширян Б.А., Гаджиева О.А., Сатанин Л.А., Кокаева И.К., Тере В.А., Сахаров А.В. Анализ маркеров системного воспаления у детей с краниосиностозами после хирургического лечения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 1: 22–25.

Краниосиностозы (КС) представляют собой врожденные или приобретенные аномалии черепа, связанные с преждевременным закрытием черепных швов. Эти состояния требуют хирургического вмешательства для предотвращения неврологических нарушений и косметических дефектов. Эндоскопические операции проводятся у детей младше шести месяцев, тогда как реконструктивные вмешательства выполняются у детей старше шести месяцев. Этот выбор типа хирургического вмешательства обоснован возрастными

особенностями развития краниофациальной области и пластичностью костных структур, что определяет оптимальную стратегию лечения для достижения лучших функциональных и эстетических результатов. Реконструктивные операции являются высокотравматичными и сопровождаются обширными разрезами мягких тканей, их значительной мобилизацией, скелетированием области свода и основания черепа, а также костей лицевого скелета [1]. Эндоскопические вмешательства в последние годы становятся все

более востребованными в лечении КС у детей благодаря их минимальной инвазивности. Такие методы позволяют существенно снизить хирургическую травму, уменьшить объем кровопотери и сократить время нахождения в стационаре [2]. Важно отметить, что эндоскопические операции сопряжены с меньшим количеством послеоперационных осложнений и ускоренным восстановлением пациентов по сравнению с традиционными реконструктивными методами [3, 4].

Независимо от типа хирургического вмешательства в послеоперационном периоде отмечается относительно тяжелое течение, характеризующееся выраженным болевым синдромом и высокими рисками осложнений, включая инфекционные [5–7]. После проведения хирургических вмешательств у пациентов наблюдаются изменения клинических и лабораторных показателей, что является результатом стресс-ответа. Стресс-ответ включает в себя комплекс патофизиологических изменений, возникающих вследствие метаболических и воспалительных реакций на операционную травму [8]. В клинической практике возникают трудности своевременной диагностики инфекционных осложнений и мониторинга их течения, поскольку клинические признаки и лабораторные маркеры инфекционных процессов обладают невысокой специфичностью [9]. Общепринятые данные об изменении лейкоцитарной формулы крови и биохимических маркеров воспаления не всегда точно отражают инфекционную природу воспаления, особенно при высокотравматичных хирургических вмешательствах. Классические маркеры воспаления, такие как количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ), обладают низкой специфичностью и недостаточной надежностью для ранней и точной диагностики инфекционных осложнений. Важной клинической задачей является дифференциальная диагностика между синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) и местным или системным инфекционным процессом.

Ранее авторами уже было проведено исследование, посвященное анализу маркеров воспаления в послеоперационном периоде, которое выявило значительные изменения этих показателей в результате реконструктивных хирургических вмешательств [10]. Настоящая работа является продолжением предыдущего исследования и направлена на изучение выраженности системного воспаления у детей с краниосиностозами в зависимости от вида проведенного хирургического вмешательства, используя показатели СРБ, прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП).

Материалы и методы

Критерием включения в исследование было наличие КС, проведение эндоскопической или реконструктивной операции, возраст пациента менее 24 месяцев, отсутствие сопутствующей соматической патологии, а также выполнение протокола лабораторной диагностики, включавшей исследование биохимического анализа крови с исследованием показателей СРБ, ПКТ и ПСП.

В проспективное исследование были включены 63 пациента с диагнозом «краниосиностоз», оперированные в период с октября 2021 г. по июнь 2023 г. в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Пациенты были разделены на две группы: первая – пациенты, которым были проведены эндоскопические операции (малоинвазивная хирургия), $n = 31$; вторая – пациенты с реконструктивными операциями, $n = 32$.

У всех пациентов образцы крови для определения уровней СРБ, ПСП и ПКТ были взяты до операции, а также на первые, третьи и пятые сутки после операции. СРБ в сыворотке

крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000. Определение ПКТ в сыворотке проводили на иммунологическом анализаторе VIDAS тест-системой PCT B.R.A.N.M.S. Уровни ПСП в плазме крови определяли хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST®.

Всем детям проведена общая анестезия. В операционной им устанавливали катетер в периферическую вену для проведения тотальной анестезии и инфузионной терапии. Восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) при кровопотере определяли индивидуально, опираясь на клинические и лабораторные показатели. В процессе операции всем детям младше одного года вводили глюкозный раствор для предотвращения гипогликемии, обусловленной продолжительным периодом голодания. По завершении хирургического вмешательства пациентов перемещали в палату пробуждения. Обезболивание назначалось индивидуально, с использованием ибупрофена (10 мг/кг) или парацетамола (10 мг/кг) в качестве препаратов первой линии; при более выраженном болевом синдроме назначали трамадол (2 мг/кг).

Согласно принятому в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко протоколу, в периоперационном периоде использовали единую схему антибиотикопрофилактики, включающую однократное внутривенное введение цефазолина в дозе 30 мг/кг массы тела ребенка. Препарат вводили за час до начала операции на этапе вводного наркоза.

Для математической обработки полученных данных было сделано следующее допущение: значение лабораторных параметров со значением < 0.05 условно принималось за 0.04. Результаты анализировали в программе Statistica 13.0 (StatSoft Inc, США) с использованием непараметрических методов, таких как тест Манна – Уитни и парный тест Вилкоксона.

Результаты

В группе реконструктивной хирургии показатели возраста, относительной кровопотери, длительности хирургического вмешательства, а также длительность пребывания в стационаре были статистически значимо выше (табл. 1). Также вес пациентов на момент госпитализации в первой группе составил 6.7 ± 1.1 кг, во второй группе – 9.14 ± 1.42 кг и статистически значимо различался. С учетом маленького возраста пациентов и высокой дисперсии в уровне веса, более показательным являлся индекс массы тела (ИМТ), который статистически не различался в двух группах, что указывает на гомогенность выборки.

Результаты лабораторных маркеров воспаления, полученные в ходе исследования согласно принятому протоколу, представлены в табл. 2.

Уровни маркеров воспаления на дооперационном этапе статистически не различались и были в пределах нормы, что подтверждает отсутствие соматических патологий до операции. В первые сутки после операции отмечалось статистически значимое увеличение СРБ и ПКТ в обеих группах, при этом во второй группе во всех наблюдениях уровень СРБ продолжал повышаться к пятым суткам. В свою очередь, уровень СРБ в первой группе к третьим суткам снизился до нормальных значений. Следует отметить, что во второй группе в первые сутки послеоперационного периода наблюдалось статистически значимое увеличение уровня СРБ по сравнению с первой группой и данные различия соответственно сохранились на третьи сутки (рис. 1 А).

Уровень ПКТ также резко возрастал в обеих группах на первые сутки после операции, в среднем достигая пороговых значений, характерных для инфекционных состояний

Таблица 1

Демографические и клинические данные в группах малоинвазивной и открытой реконструктивной хирургии

Показатель	Группа малоинвазивной хирургии (n = 31)	Группа открытой реконструктивной хирургии (n = 32)	p
Пол, абс. (%)			-
Женский	8 (26)	8 (25)	
Мужской	23 (74)	24 (75)	
Возраст (мес.)	3.9 ± 1.2 (1.9–7.93)	10.3 ± 4.9 (5.8–32.1)	< 0.001
ИМТ (%)	16.8 ± 1.7 (13.7–22.3)	17.0 ± 2.7 (13.0–26.9)	0.91
Относительная кровопотеря (% ОЦК)	9.9 ± 6.3 (2.9–28.9)	21.4 ± 13.1 (4.3–49.3)	< 0.001
Длительность операции (минут)	149.7 ± 36.7 (100–250)	220.8 ± 42.4 (140–280)	< 0.001
Длительность пребывания в стационаре (койко-дни)	4.8 ± 2.23 (2.0–9.0)	7.5 ± 2.2 (3.0–12.0)	< 0.001

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (тест Манна – Уитни).

Таблица 2

Различия в лабораторных маркерах воспаления пациентов в группах малоинвазивной и открытой реконструктивной хирургии

Показатель	Группа малоинвазивной хирургии	Группа открытой реконструктивной хирургии	p
СРБ до операции, мг/л	0.16 [0.10–0.24]	0.23 [0.13–0.51]	0.09
СРБ на первые сутки после операции, мг/л	5.6 [2.0–12.45]*	12.8 [6.21–23.7]*	0.01
СРБ на третьи сутки после операции, мг/л	1.2 [0.6–4.3]	16.6 [4.4–35.4]	< 0.001
СРБ на пятые сутки после операции, мг/л	2.06 [0.12–3.99]	21.6 [9.7–43.6]	0.07
ПКТ до операции, нг/мл	0.04 [0.04–0.04]	0.04 [0.04–0.04]	0.82
ПКТ на первые сутки после операции, нг/мл	0.13 [0.09–0.44]*	0.25 [0.06–0.77]*	0.41
ПКТ на третьи сутки после операции, нг/мл	0.11 [0.04–0.18]*	0.10 [0.05–0.38]*	0.26
ПКТ на пятые сутки после операции, нг/мл	0.07 [0.04–0.09]	0.04 [0.04–0.09]	0.91
ПСП до операции, пг/мл	145 [101–230]	156 [119–217]	0.41
ПСП на первые сутки после операции, пг/мл	191 [148–277]	197 [147–226]	0.42
ПСП на третьи сутки после операции, пг/мл	189 [140–275]	158 [126–203]	0.20
ПСП на пятые сутки после операции, пг/мл	нет данных	176 [121–241]	-

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (тест Манна – Уитни).

*p < 0.05 – отличие от предшествующего значения (парный тест Вилкоксона).

(0.5 нг/мл). Однако на третьи сутки наблюдалось статистически значимое снижение уровня ПКТ до нормальных значений. При этом статистически значимых различий между группами не было выявлено (рис. 1 Б).

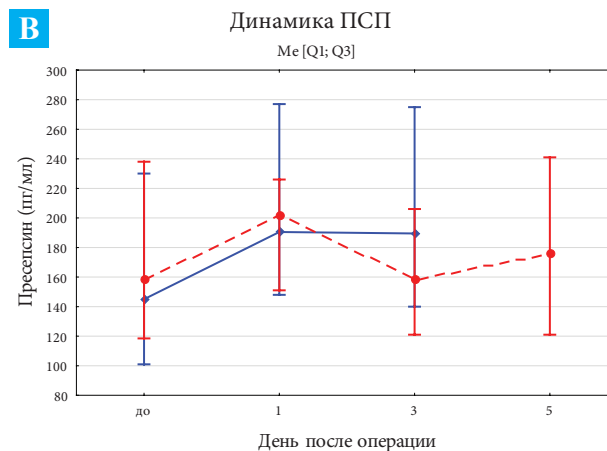
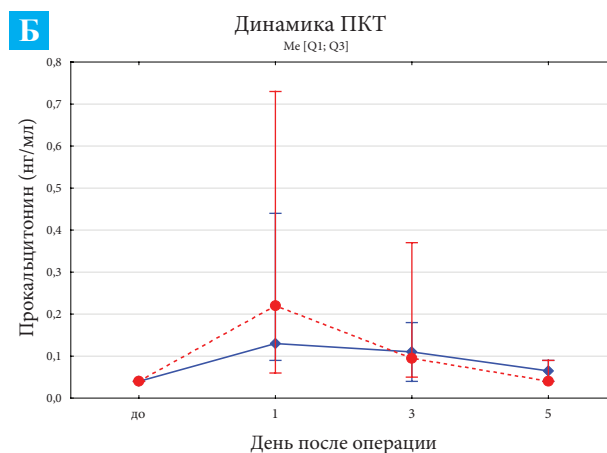
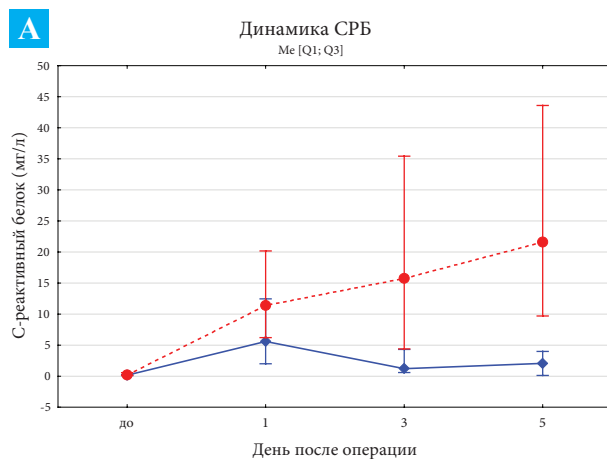


Рис. 1. Динамика маркеров воспаления биохимического анализа крови (группа малоинвазивной хирургии – синий цвет, группа реконструктивной хирургии – красный цвет): А – СРБ, Б – прокальцитонин, В – пресепсин

В отличие от маркеров воспаления, уровни ПСП оставались в пределах нормальных значений на всех этапах исследования в обеих группах и статистически не различались. Это полностью соответствовало клинической картине, характеризующейся отсутствием инфекционных осложнений у пациентов (рис. 1 В).

Обсуждение

Послеоперационный период часто сопровождается развитием лихорадки, которая не всегда имеет очевидное клиническое объяснение [11–13]. В наших наблюдениях также

отмечалось развитие лихорадки в раннем послеоперационном периоде, сопровождающейся повышением уровней маркеров воспаления, таких как СРБ и ПКТ. В таких ситуациях врачи часто сталкивались с трудностью выбора между динамическим наблюдением за пациентом и назначением эмпирической антибактериальной терапии. В ряде случаев уровни этих маркеров достигали значений, характерных для септических состояний, что дополнительно усложняло принятие клинических решений.

Диагностика инфекционных осложнений после травматичных реконструктивных операций по поводу КС представляет собой значительную проблему. Частота возникновения инфекционных осложнений при хирургическом вмешательстве на КС составляет до 10% [7, 9]. Результаты настоящего проспективного исследования показали, что реконструктивные операции при КС вызывают более выраженное системное воспаление по сравнению с малоинвазивными вмешательствами. Это подтверждается значительным повышением уровней СРБ и ПКТ после реконструктивных операций, сохраняющимся до пятых суток после операции. Напротив, малоинвазивные методы характеризуются умеренным повышением данных маркеров и нормализацией показателей уже к третьим суткам после операции, что может свидетельствовать о меньшем воздействии на организм ребенка и, соответственно, более благоприятном течении раннего послеоперационного периода.

ПСП, в отличие от других маркеров, не показал изменений ни в одной из групп, что делает его полезным для дифференциальной диагностики между инфекционными осложнениями и ССВО. В нашем исследовании не было выявлено инфекционных осложнений, что подтверждается стабильными уровнями ПСП.

Соответственно, современные подходы к применению антибиотиков в клинической практике подталкивают к отказу от необоснованного их использования в пользу коротких курсов антибиотикопрофилактики, что влечет за собой возможное увеличение риска инфекционных осложнений.

Заключение

Малоинвазивные методы показали меньший уровень системного воспаления по сравнению с реконструктивными операциями, что может способствовать лучшему послеоперационному восстановлению пациентов. Введение в протокол исследования пресепсина для дифференциальной диагностики синдрома системного воспалительного ответа и инфекционного осложнения может стать важным элементом ведения пациентов благодаря своевременному выявлению инфекции и назначению антибактериальной терапии.

Литература

1. Рогинский В.В. и др. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения детей с краниосиностозами // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2019. – Т. 50 – № 1. – С. 56–74. [Roginsky V.V. et al. Topical issues of diagnosis and surgical treatment of children with craniosynostoses // *Neurosurgery and Neurology of childhood*. – 2019. – V. 50 – No 1. – P. 56–74. (In Russian)].
2. Goyal A. et al. Endoscopic versus open approach in craniosynostosis repair: a systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes // *Child's Nervous System*. – 2018. – V. 34. – P. 1627–1637. DOI: 10.1007/s00381-018-3852-4.

3. Сатанин Л.А. и др. Эндоскопическая коррекция при тригоноцефалии: современное состояние проблемы и анализ собственных результатов лечения // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. – 2023. – Т. 15 – № 1. – С. 95–105. [Satanin L.A. et al. Endoscopic correction for trigonocephaly: current state of the problem and analysis of own treatment results // *A.L. Polenov Russian Journal of Neurosurgery*. – 2023. – V. 15 – No 1. – P. 95–105. (In Russian)]. DOI: 10.56618/2071-2693_2023_15_1_95.
4. Jimenez D.F. et al. Early treatment of coronal synostosis with endoscopy-assisted craniectomy and postoperative cranial orthosis therapy: 16-year experience // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2013. – V. 12. – No 3. – P. 207–219. DOI: 10.3171/2013.4.PEDS11191.
5. Esparza J. et al. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures // *Child's Nervous System*. – 2008. – V. 24. – P. 1421–1430. DOI: 10.1007/s00381-008-0691-8.
6. Esparza J. et al. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases // *Neurocirugía*. – 2008. – V. 19. – No 6. – P. 509–529. DOI: 10.1016/s1130-1473(08)70201-x.
7. Lee H.Q. et al. Analysis of morbidity and mortality in surgical management of craniosynostosis // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2012. – V. 23. – No 5. – P. 1256–1261. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31824e26d6.
8. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 49–62. [Ovechkin A.M. Surgical stress-response, its pathophysiological significance and methods of modulation // *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. – 2008. – V. 2. – No 2. – P. 49–62. (In Russian)].
9. Musavi L. et al. Infectious complications after open cranial vault remodeling for craniosynostosis // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2020. – V. 31. – No 1. – P. 32–36. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005695.
10. Баширян Б.А. и др. Проспективный анализ динамики лабораторных маркеров воспаления и клинической картины периоперационного периода при реконструктивных операциях у детей с краниосиностозами // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. – 2024. – Т. 88. – № 1. – С. 70–78. [Bashiryar B.A. et al. Prospective analysis of inflammatory markers and perioperative clinical data in children with craniosynostosis undergoing reconstructive surgery // *Journal of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. – 2024. – V. 88 – No 1. – P. 70–78. (In Russian)]. DOI: 10.17116/neiro20248801170.
11. Raviv N. et al. Postoperative fever workup in pediatric neurosurgery patients // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2020. – V. 26. – No 6. – P. 691–695. DOI: 10.3171/2020.5.PEDS2019.
12. Field N.C. et al. Utility of postoperative fever workup after craniosynostosis repair // *World Neurosurgery*. – 2019. – V. 132. – P. e430–e433. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.122.
13. Hobar C.P. et al. Fever after craniofacial surgery in the infant under 24 months of age // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1998. – V. 102. – No 1. – P. 32–36. DOI: 10.1097/00006534-199807000-00005.