

## Прогнозирование локальных инфекционно-воспалительных осложнений при реконструктивных операциях на аорте

О. О. Гринь<sup>1\*</sup>, Н. В. Белобородова<sup>2</sup>, М. С. Грекова<sup>1</sup>, А. К. Паутова<sup>2\*</sup>, Э. Р. Чарчян<sup>1</sup>,  
Б. А. Аксельрод<sup>1</sup>, О. В. Дымова<sup>1</sup>, Л. И. Ризун<sup>1</sup>, А. А. Еременко<sup>1</sup>, М. А. Бабаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского,  
Россия, 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

<sup>2</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического  
центра реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** О. О. Гринь, Н. В. Белобородова, М. С. Грекова, А. К. Паутова, Э. Р. Чарчян, Б. А. Аксельрод, О. В. Дымова, Л. И. Ризун, А. А. Еременко, М. А. Бабаев. Прогнозирование локальных инфекционно-воспалительных осложнений при реконструктивных операциях на аорте. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-4-14> [На русск. и англ.]

\***Адрес для корреспонденции:** Оксана Олеговна Гринь, [grin\\_oksana@mail.ru](mailto:grin_oksana@mail.ru); Алиса Константиновна Паутова, [alicepau@mail.ru](mailto:alicepau@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Выявление биомаркеров для прогноза развития и ранней диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после хирургического вмешательства.

**Материалы и методы.** В исследование включили 57 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на аорте и ее ветвях в условиях искусственного кровообращения и ишемии миокарда. Пациентов разделили на 2 группы: в I группу включили пациентов, послеоперационный период которых протекал без осложнений ( $n=35$ ); во II группу — пациентов с локальными инфекционно-воспалительными осложнениями ( $n=22$ ). До операции, непосредственно при поступлении и через 6 ч после поступления в ОРИТ в крови оценивали концентрацию прокальцитонина (ПКТ), интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10), содержание ароматических метаболитов микробиоты (АММ). На 3-и и 6-е послеоперационные сутки оценивали число нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов, рассчитывали отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, НЛИ) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ).

**Результаты.** Различий по полу, возрасту и сопутствующей патологии в группах I и II не выявили. Пациенты группы II характеризовались более тяжелым течением интраоперационного периода, более длительными сроками наблюдения в ОРИТ. Предикторной значимостью в отношении развития осложнений обладали следующие показатели: ИЛ-6 > 143,35 пг/мл при поступлении в ОРИТ с чувствительностью 42,9% и специфичностью 90,9% (AUC 0,789; 95% ДИ 0,669–0,909;  $p < 0,001$ ); ПКТ > 0,12 нг/мл через 6 ч после поступления с чувствительностью 90,9% и специфичностью 54,3% (AUC 0,762; 95% ДИ 0,634–0,891;  $p < 0,001$ ); НЛИ > 7,8 на 3-и сутки с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,6% (AUC 0,710; 95% ДИ 0,571–0,850;  $p = 0,003$ );  $\Delta$ АММ (до и после операции) > 0,185 с чувствительностью 77,3% и специфичностью 71,4% (AUC 0,780; 95% ДИ 0,651–0,909;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** ИЛ-6, ПКТ, НЛИ и АММ отражают различные звенья воспалительного процесса и могут использоваться для прогнозирования и ранней диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов кардиохирургического профиля.

**Ключевые слова:** инфекционно-воспалительные осложнения; биомаркеры; интерлейкин-6; ароматические метаболиты микробиоты; нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс; кардиохирургия

### Информация об авторах:

Оксана Олеговна Гринь: ORCID 0000-0003-1773-1291

Наталья Владимировна Белобородова: ORCID 0000-0003-2328-1610

Марина Сергеевна Грекова: ORCID 0000-0002-3010-2142

Алиса Константиновна Паутова: ORCID 0000-0001-6470-0485

Эдуард Рафаэлович Чарчян: ORCID 0000-0002-0488-2560

Борис Альбертович Аксельрод: ORCID 0000-0002-4434-3123

Ольга Викторовна Дымова: ORCID 0000-0003-2008-6350

Любовь Ивановна Ризун: ORCID 0000-0002-9322-7858

Александр Анатольевич Еременко: ORCID 0000-0001-5809-8563

Максим Александрович Бабаев: ORCID 0000-0002-4288-3791

## Prediction of Local Infectious and Inflammatory Complications After Reconstructive Surgery of Aorta

Oksana O. Grin<sup>1\*</sup>, Natalia V. Beloborodova<sup>2</sup>, Marina S. Grekova<sup>1</sup>,  
Alica K. Pautova<sup>2\*</sup>, Eduard R. Charchyan<sup>1</sup>, Boris A. Akselrod<sup>1</sup>,  
Olga V. Dymova<sup>1</sup>, Lyubov I. Rizun<sup>1</sup>, Alexander A. Eremenko<sup>1</sup>, Maxim A. Babaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> B.V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery,  
2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

<sup>2</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

## Summary

**Aim.** To identify biomarkers for prediction and early diagnosis of infectious and inflammatory complications in patients after aortic surgery.

**Materials and methods.** The study included 57 patients who underwent surgical procedures on the aorta and its branches under cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia. The cohort was divided into two groups: patients with an uneventful postoperative period (group 1,  $N=35$ ) and patients with local infectious and inflammatory complications after surgery (group 2,  $N=22$ ). Serum levels of procalcitonin (PCT), interleukins (IL-6 and IL-10), and aromatic microbial metabolites (AMM) were measured before surgery, upon admission, and six hours after admission to the ICU. On postoperative days 3 and 6 neutrophil, lymphocyte, and platelet counts were assessed, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were calculated.

**Results.** There were no significant differences in sex, age, or comorbidities between groups 1 and 2. Patients in group 2 had a more severe intraoperative period and required a longer ICU stay. Predictive markers of complications included IL-6  $>143.35$  pg/mL at ICU admission (sensitivity 42.9%, specificity 90.9%, AUC 0.789, 95% CI 0.669–0.909,  $P<0.001$ ); PCT  $>0.12$  ng/mL 6 hours after ICU admission (sensitivity 90.9%, specificity 54.3%, AUC 0.762, 95% CI 0.634–0.891,  $P<0.001$ ); NLR  $>7.8$  on postoperative day 3 (sensitivity 72.7%, specificity 68.6%, AUC 0.710, 95% CI 0.571–0.850,  $P=0.003$ ); and  $\Delta$ AMM (before and after surgery)  $>0.185$  (sensitivity 77.3%, specificity 71.4%, AUC 0.780, 95% CI 0.651–0.909,  $P<0.001$ ).

**Conclusion.** Values of IL-6, PCT, NLR, and AMM reflect different features of the inflammation and can be used for prediction and early diagnosis of infectious and inflammatory complications in cardiac surgery patients.

**Keywords:** *infectious and inflammatory complications; biomarkers; interleukin-6; aromatic microbial metabolites; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; cardiac surgery*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Information about the authors:

Oksana O. Grin: ORCID 0000-0003-1773-1291

Natalia V. Beloborodova: ORCID 0000-0003-2328-1610

Marina S. Grekova: ORCID 0000-0002-3010-2142

Alica K. Pautova: ORCID 0000-0001-6470-0485

Eduard R. Charchyan: ORCID 0000-0002-0488-2560

Boris A. Akselrod: ORCID 0000-0002-4434-3123

Olga V. Dymova: ORCID 0000-0003-2008-6350

Lyubov I. Rizun: ORCID 0000-0002-9322-7858

Alexander A. Eremenko: ORCID 0000-0001-5809-8563

Maxim A. Babaev: ORCID 0000-0002-4288-3791

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

После кардиохирургических операций от 4,9 до 30,8% от всех осложнений могут приходиться на долю инфекционно-воспалительных процессов [1]. По данным масштабного исследования, суммирующего результаты лечения более 30 тысяч пациентов, выживших после операций на сердце и сосудах, доли инфекционных осложнений распределились следующим образом: инфекция мочевыводящих путей 2,8%, сепсис 2,2%, пневмония 1,7%, инфицирование места операции 0,4%, инфекция раны грудины 0,86% [2]. Несмотря на относительно небольшую встречаемость, локальные инфекционно-воспалительные осложнения значительно увеличивают сроки госпитализации и затраты на лечение [3], снижают качество жизни пациентов, а в некоторых случаях инфекции в области хирургического вмешательства диагностируются уже после выписки из стационара и служат серьезной причиной отсроченных неблагоприятных исходов лечения [4].

Воспалительный ответ лежит в основе защитной регуляторной реакции на хирургический стресс. В случаях, когда этот ответ в силу ряда причин, связанных с исходным состоянием пациента или особенностями техники выполнения операции с искусственным кровообращением (ИК) [5–8], становится неадекватным, он является причиной повреждения тканей и органов самого организма и приводит к развитию инфекционных осложнений [9–14].

Рабочей гипотезой данного исследования служило предположение о том, что на основе оценки диапазона изменений концентрации биомаркеров, характеризующих различные звенья иммунного, воспалительного и метаболического гомеостаза организма, удастся разграничить адекватный и дисрегуляторный ответы на хирургический стресс и, в конечном итоге, построить диагностическую панель прогнозирования инфекционно-воспалительных осложнений для ее использования в раннем послеоперационном периоде.

## Материал и методы

Для выполнения проспективного малоинтервенционного исследования использовали данные, собранные в рамках первого этапа научного исследования «Модуляция микробиоты», выполненного на базе Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского (выписка из заседания локального этического комитета № 7 от 15.04.2021 г., регистрация на ClinicalTrials.com NCT04921436) [15]. В исследование, в период с 2021 по 2023 гг., включили пациентов ( $n=81$ ), перенесших реконструктивную операцию на аорте в условиях ИК и ишемии миокарда (ИМ), которым не проводили расширенную антибиотикопрофилактику.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет; реконструктивные хирургические вмешательства на аорте, выполненные одной хирургической и анестезиологической бригадой; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: невозможность осуществить наблюдение в связи с переводом пациента в другой стационар ( $n=2$ ); развитие таких послеоперационных осложнений, как кровотечение в раннем послеоперационном периоде, влекущее за собой повторное хирургическое вмешательство, выраженная гемодинамическая нестабильность, острое нарушение мозгового кровообращения и другие ( $n=22$ ) (рис. 1).

Всего проанализировали данные 57 пациентов. Среди них — 43 мужчины и 14 женщин (24,6%), возраст участников составил 57 (46; 64) лет, индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) — 4 (2; 5) балла, длительность ИК — 124 (99,5; 161) мин, длительность ИМ 97 — (67,5; 120,5) мин. За состоянием всех пациентов после операции наблюдали не менее суток в условиях ОРИТ.

Первичной конечной точкой исследования считали наличие локальных инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (пневмония, инфекция области хирургического вмешательства) — далее «осложнения». В соответствии с национальными клиническими рекомендациями [16] диагноз пневмония выставляли при появлении свежих очагово-инфильтративных изменений в легких по данным рентгенологического исследования в сочетании с двумя и более клинико-лабораторными признаками (остро возникшая лихорадка  $38,0^{\circ}\text{C}$  и выше; кашель с мокротой; физические признаки — фокус крепитации/мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука; лейкоцитоз  $>10 \times 10^9$  /л и/или палочкоядерный сдвиг  $>10\%$ ). Диагноз инфекция области хирургического вмешательства устанавливали совместно с хирургами на основании осмотра послеоперационной раны при перевязке, включая результаты микробиологического исследования, отделяемого из раны. Вторичные точки исследования: длительность нахождения в ОРИТ, продолжительность госпитализации.

В I группу включили пациентов, послеоперационный период которых протекал без осложнений ( $n=35$ ). Пациенты с осложнениями составили группу II ( $n=22$ ). У 19 пациентов (86,4%) выявили диагноз «внутрибольничная пневмония», у 2 отмечали гнойный трахеобронхит. Инфекцию в области хирургического вмешательства отмечали у 3 пациентов (13,6%).

Кровь для определения биомаркеров забирали до операции и после операции: непосредственно при поступлении в ОРИТ и через 6 часов после поступления в ОРИТ. Оценивали концентрацию прокальцитонина (ПКТ, референсное значение  $<0,05$  нг/мл) иммунохимическим методом, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ , референсное значение  $<50$  пг/л), интерлейкинов (референсные значения ИЛ-6  $<7$  пг/мл и ИЛ-10  $<9,1$  пг/мл) иммуноферментным методом.

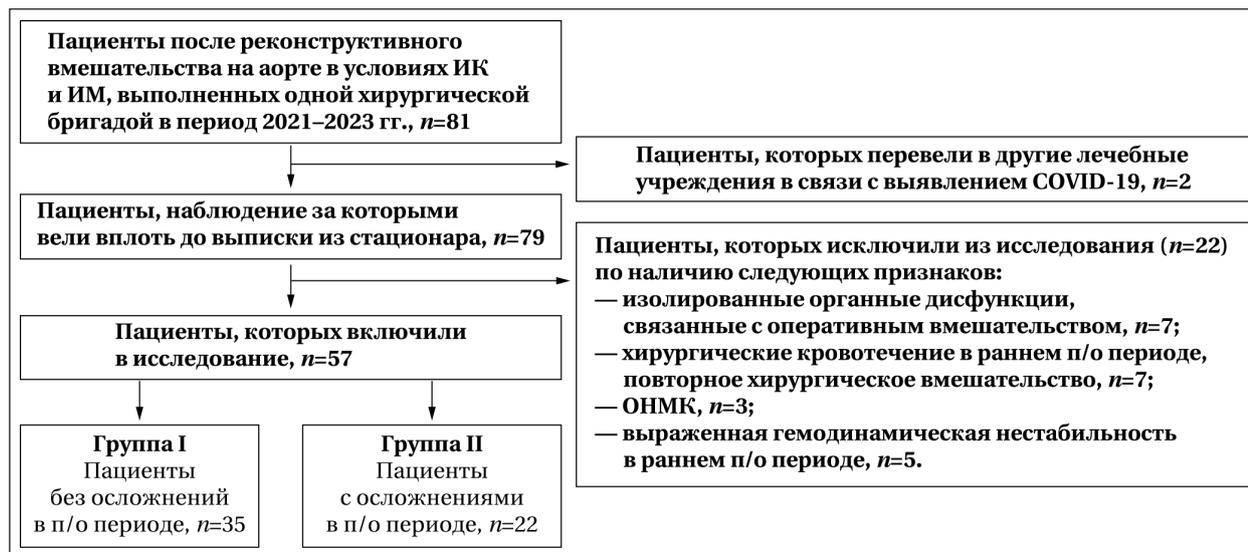


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

В образцах сыворотки крови в те же временные промежутки определяли содержание клинически значимых ароматических метаболитов микробиоты (АММ): 2-гидрокси-3-фенилпропановой (фенилмолочной), 3-(4-гидроксифенил)-2-гидроксипропановой (п-гидроксифенилмолочной) и 4-гидроксифенилуксусной (п-гидроксифенилуксусной, п-ГФУК) кислот. АММ определяли в мкМ методом газовой хромато-масс-спектрометрии после извлечения жидкостно-жидкостной экстракцией и дериватизации. В дальнейшем содержание кислот суммировали и оценивали интегральный показатель — сумму ароматических микробных метаболитов ( $\Sigma$ АММ).

Динамическое изменение показателей рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{Показателя} = 100\% \times \frac{\text{Показатель при повторном измерении} - \text{Показатель при предыдущем измерении}}{\text{Показатель при предыдущем измерении}}$$

На 3-и и 6-е послеоперационные сутки в общем анализе венозной крови оценивали число нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов, рассчитывали отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, НЛИ) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ).

Для формирования базы данных и создания графических материалов использовали программу Microsoft Excel. Данные обрабатывали статистически при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Для каждого количественного показателя определили характер распределения при помощи критерия Шапиро–Уилка. Все количественные данные с распределением, отличным от нормального, представили в виде медианы (Q2) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни, между связанными выборками — критерий Уилкоксона, между тремя независимыми выборками — критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ выполнили с расчетом коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Для оценки показателей в качестве предикторов провели ROC-ана-

лиз. Во всех случаях результаты статистического анализа считали значимыми при  $p < 0,05$  (использовали двустороннее значение  $p$ ).

## Результаты и обсуждение

Возраст, пол пациентов и совокупность сопутствующих заболеваний статистически значимо не отличались в сравниваемых группах (табл. 1). Несмотря на преобладание мужчин в обеих группах, принадлежность к мужскому полу не являлась фактором риска развития осложнений (ОШ 1,8, ДИ 0,49–6,66).

Летальных исходов в ходе исследования не было. При сравнении показателей выявили, что в группе II длительность ИК и ИМ были выше; также статистически значимо больше были объемы интра- и послеоперационной кровопотери. В этой же группе потребовалось более длительное интенсивное наблюдение в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ, и более продолжительное лечение в стационаре (табл. 1).

Полный список исследуемых лабораторных показателей представили в Приложении. На первом этапе анализа полученных данных провели выбор тех биомаркеров и расчетных индексов, которые могли быть предикторами инфекционных осложнений. Далее рассматривали только те показатели, значения которых статистически значимо отличались в группах I и II хотя бы на одном из этапов (табл. 2).

На втором этапе с помощью ROC-анализа определили пороговые уровни биомаркеров и расчетных индексов, при которых произведение чувствительности и специфичности было наибольшим, с целью оценки их предиктивной значимости. Результаты ROC-анализа представили в Приложении и на рис. 2.

Проанализировали корреляционные связи непосредственно между исследуемыми маркерами, а также между маркерами и длительностью пребывания в ОРИТ, объемом потери крови, ИК, ИМ, ИКЧ и возрастом пациентов. Выявили статистически значимую положительную корреляционную связь между ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ сразу после операции

**Таблица 1. Демографические показатели, сопутствующие патологии и особенности течения периоперационного периода в исследуемых группах.**

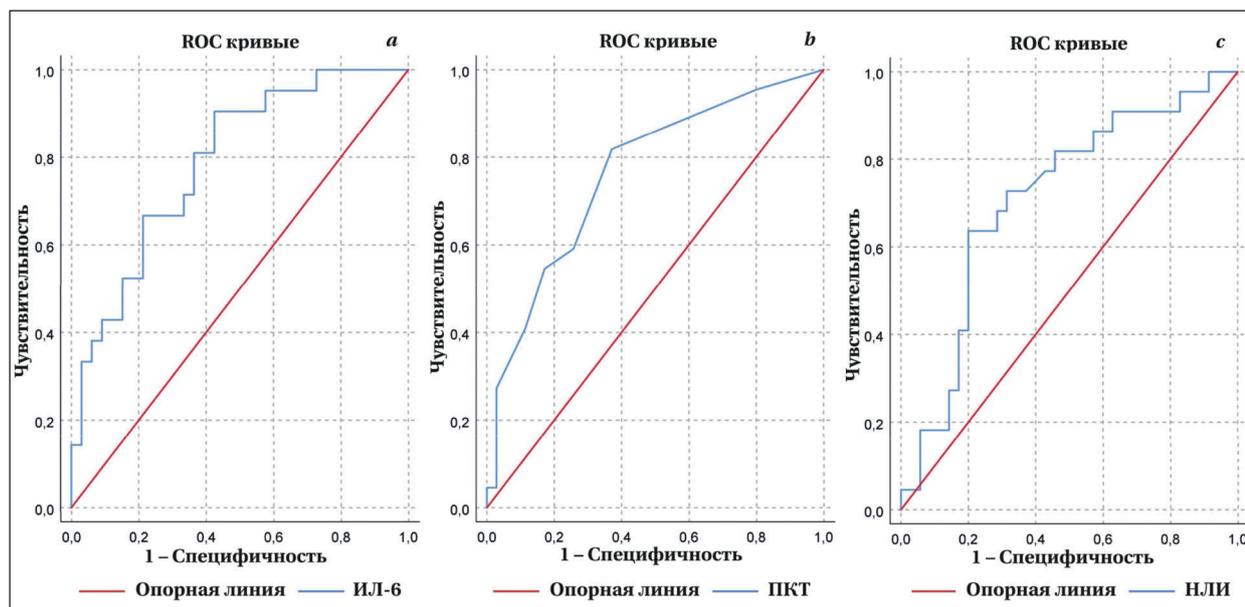
Показатель	Значение показателя в группах		$p$
	Группа I, $n=35$	Группа II, $n=22$	
<b>Демографические показатели и наличие сопутствующих заболеваний</b>			
Возраст, годы	58 (45; 63)	53,5 (48; 65,75)	0,634
ИКЧ, баллы	3 (2; 5)	4 (2; 5)	0,451
Количество мужчин в группе, %	72%	82%	
<b>Особенности течения интра- и послеоперационного периода</b>			
ИК, мин	112 (73; 141,5)	161 (136; 206,5)	<0,001
ИМ, мин	84,5 (53,75; 104,5)	122,5 (90,5; 151,75)	0,002
Интраоперационная кровопотеря, мл	800 (600; 900)	1000 (725; 1875)	0,011
Кровопотеря по дренажам в течение 1 сут, мл	200 (140; 300)	325 (207,5; 500)	0,005
Время наблюдения после операции в ОРИТ, сут	1 (1; 1)	3,5 (2; 5)	<0,001
Время наблюдения после операции в отделении, сут	7 (6; 8)	10 (7,25; 14,75)	0,001

**Таблица 2. Содержание маркеров и расчетных показателей в исследуемых группах.**

Показатель	Значение показателя в группах		p
	Группа I, n=35	Группа II, n=22	
<b>До операции</b>			
п-ГФУК, мкМ	0,4 (0,3; 0,6)	0,6 (0,4; 0,8)	0,078
ΣАММ, мкМ	2,3 (1,9; 3,1)	2,4 (2,0; 3,2)	0,876
ФНО-α, пг/л	6,20 (5,35; 7,05)	7,00 (5,00; 8,30)	0,349
ИЛ-6, пг/мл	2,25 (1,50; 7,33)	7,70 (2,90; 17,20)	0,058
ИЛ-10, пг/мл	5,00 (5,00; 5,00)	5,00 (5,00; 5,00)	0,281
ИЛ-6/ ИЛ-10	0,45 (0,30; 0,99)	0,90 (0,30; 2,42)	0,207
ПКТ, нг/мл	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,02; 0,04)	0,657
<b>При поступлении в ОРИТ</b>			
п-ГФУК, мкМ	0,3 (0,3; 0,6)	0,6 (0,4; 1,1)	0,018
ΣАММ, мкМ	2,3 (1,9; 3,3)	3,2 (2,6; 4,5)	0,008
ΔАММ (до и после операции),%	7 (-1; 21)	31 (19; 75)	<0,001
ФНО-α, пг/л	6,10 (5,43; 7,98)	6,80 (5,40; 7,80)	0,527
ИЛ-6, пг/мл	51,30 (34,10; 85,00)	125,50 (66,30; 218,30)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	263,50 (135,00; 603,50)	253,00 (114,00; 773,00)	0,979
ИЛ-6/ИЛ-10	0,17 (0,08; 0,56)	0,38 (0,18; 1,27)	0,031
<b>Через 6 ч после поступления в ОРИТ</b>			
п-ГФУК, мкМ	0,3 (0,2; 0,4)	0,5 (0,3; 1,3)	0,001
ΣАММ, мкМ	2,7 (2,3; 3,9)	4,1 (3,0; 5,6)	0,010
ΔАММ (после операции и через 6 ч после операции),%	10 (-5; 32)	12 (-5; 23)	0,889
ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции),%	24 (3; 46)	49 (31; 116)	0,007
ФНО-α, пг/л	5,20 (4,43; 6,93)	7,40 (5,20; 8,20)	0,030
ИЛ-6, пг/мл	78,85 (51,60; 102,95)	86,20 (53,60; 135,60)	0,716
ИЛ-10, пг/мл	15,70 (5,18; 46,48)	66,60 (6,70; 138,00)	0,068
ИЛ-6/ ИЛ-10	4,51 (1,71; 13,67)	0,96 (0,65; 15,18)	0,042
ПКТ, пг/мл	0,11 (0,06; 0,25)	0,42 (0,18; 0,87)	0,001
<b>На 3-и сутки после операции</b>			
Нейтрофилы (абс. кол-во), 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	8,60 (6,50; 11,65)	8,85 (7,10; 10,00)	0,544
Лимфоциты (абс. кол-во), 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	1,40 (1,05; 1,85)	1,00 (0,83; 1,18)	0,004
НЛИ	6,14 (4,05; 8,66)	9,52 (7,36; 12,14)	0,008
<b>На 6-е сутки после операции</b>			
Нейтрофилы (абс. кол-во), 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	6,50 (5,00; 8,35)	8,65 (6,43; 9,98)	0,017
Лимфоциты (абс. кол-во), 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	1,80 (1,25; 2,05)	1,20 (1,00; 1,65)	0,028
НЛИ	3,78 (2,89; 4,96)	6,09 (4,50; 8,28)	0,002

и ПКТ на 6-е сут после операции ( $r=0,543$ ,  $p<0,005$ ); остальные результаты анализа представили в Приложении.

Показали, что пациенты с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода различаются по характеру и степени



**Рис. 2. Результаты ROC-анализа.**

**Примечание.** a — ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ; b — ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ; c — НЛИ на 3-и сутки после операции.

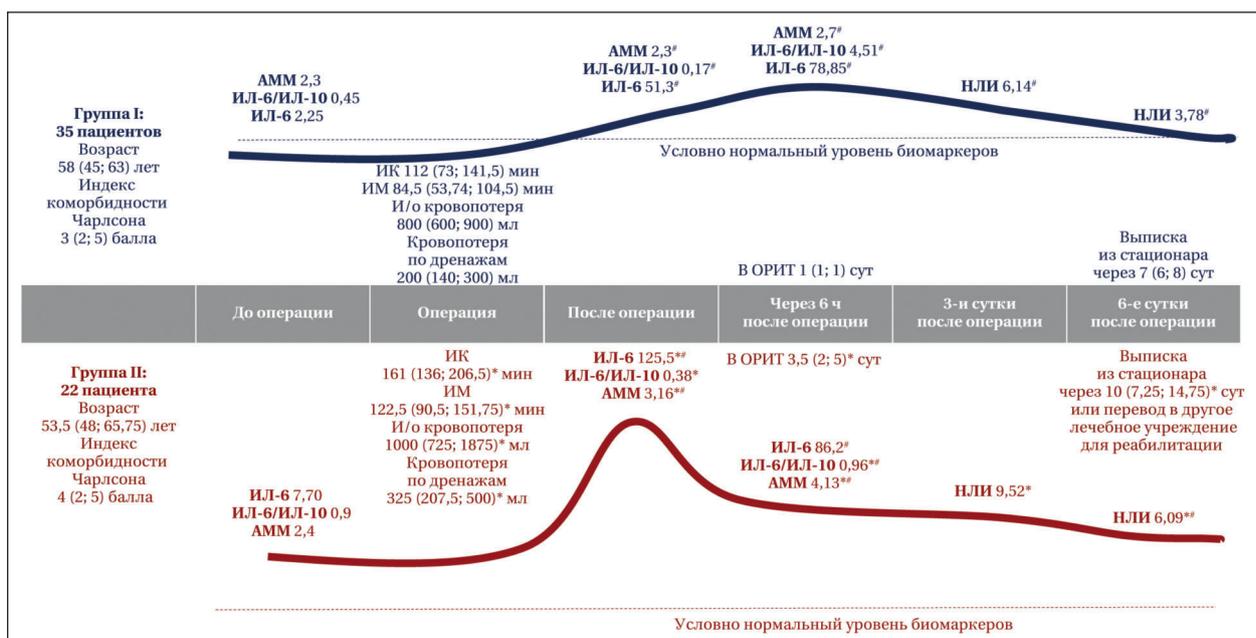


Рис. 3. Авторская схема течения периоперационного периода у пациентов без осложнений (группа I) и с осложнениями (группа II).

Примечание. \* —  $p < 0,005$  при сравнении с предыдущим исследованием; # —  $p < 0,005$  при сравнении между группами

воспалительного ответа на хирургический стресс, что делает возможным построение диагностической панели биомаркеров, которая позволит оценить вероятность развития осложнений и может способствовать их ранней диагностике:

- Значительное повышение уровня ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ  $> 143,35$  пг/мл (чувствительность 42,9% и специфичность 90,9%) может говорить о развитии дизрегуляторного, гипервоспалительного ответа на хирургический стресс.

- Концентрация ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ  $> 0,12$  нг/мл с относительно высокой чувствительностью (90,9%), но невысокой специфичностью (54,3%) может помочь отнести пациента к группе с повышенным риском развития осложнений.

- Появление в крови ароматического микробного метаболита п-ГФУК с концентрацией  $> 1,1$  мкМ непосредственно при поступлении в ОРИТ и через 6 ч после поступления в ОРИТ обладает наибольшей специфичностью (94,3 и 94,1% соответственно) при низкой чувствительности (27,3 и 36,4% соответственно) в отношении развития инфекционного воспалительного процесса.

- $\Sigma$ АММ, как абсолютное значение при поступлении в ОРИТ, так и ее динамика до и после операции, а также динамика до операции и через 6 ч после поступления в ОРИТ, обладают в отношении развития инфекционного воспалительного процесса одними из наиболее высоких значений чувствительности (81,8, 77,3 и 72,7%, соответственно) и специфичности (60, 71,4 и 71,4%, соответственно) одновременно.

- НЛИ  $> 7,8$  на 3-и сут после поступления в ОРИТ обладает предиктивной ценностью в отношении развития инфекционных осложнений с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,6%. На 6-е сут после поступления в ОРИТ НЛИ  $> 5,4$  обладает меньшей чувствительностью (68,2%), но при этом возрастает его специфичность (80%), и это свидетельствует о том, что к 6-м сут уместно оценивать НЛИ как маркер уже начавшегося воспалительного процесса.

Пациенты группы II характеризовались более длительным периодом ИК, большим объемом потери крови; выраженным провоспалительным ответом сразу после операции с дальнейшим формированием иммуносупрессивного вектора системной воспалительной реакции, который предрасполагал к развитию осложнений.

У пациентов группы I отмечали менее выраженное повышение ИЛ-6 после операции, однако сохранялась тенденция к его повышению через 6 ч после операции. Соотношение ИЛ-6 к ИЛ-10 было выше, чем у пациентов группы II, что свидетельствовало о сохранности защитных воспалительных механизмов. К 6-м сут у этой группы пациентов значение НЛИ вернулось к показателю характерному для относительно здоровой популяции, в то время как у пациентов с осложнениями оно сохранялось повышенным (рис. 3).

Классические клинические признаки инфекции и биомаркеры не всегда достаточно информативны, в частности, лихорадка у кардио-

хирургических пациентов может иметь как инфекционные, так и неинфекционные причины.

При проведении проспективного исследования в отделении интенсивной терапии не удалось продемонстрировать, что изменение содержания С-реактивного белка является надежным маркером инфекции, в отличие от повышения температуры тела и количества лейкоцитов [21]. У пациентов после операций на открытом сердце в первые трое суток были замечены существенные различия температуры тела, количества лейкоцитов и содержания С-реактивного белка, слабо отражавшие развитие инфекций, и только после шестых суток повторное нарастание этих показателей указывало на наличие инфекции [22].

Разницы между исследуемыми группами по количеству лейкоцитов в крови мы не обнаружили. В числе более информативных маркеров оказались ПКТ, ИЛ-6, ароматические микробные метаболиты и гематологические индексы (ГИ).

По данным других исследовательских групп пороговые уровни ПКТ варьируют в широких пределах в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, сроков определения маркера и других факторов [23]. К примеру, по данным P. Sharma и соавт. [24] в 1-е сут после операции концентрация ПКТ >7 нг/мл свидетельствует о высоком риске инфекционных осложнений.

В нашем исследовании концентрация ПКТ в самом раннем послеоперационном периоде (через 6 ч после поступления в ОРИТ) обладала высокой чувствительностью (90,9%) при относительно невысокой специфичности (54,3%), что позволяет считать ее удобным маркером для первичной оценки: при концентрации ПКТ <0,12 нг/мл в раннем послеоперационном периоде можно предполагать развитие адаптивной реакции на хирургический стресс и низкую вероятность осложнений. Однако, при оценке концентрации ПКТ следует учитывать, что его диагностические пороговые значения должны быть скорректированы при наличии почечной дисфункции [25].

В случае сомнений возможно использование дополнительных биомаркеров, обладающих, напротив, высокой специфичностью: к ним относятся фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6/ИЛ-10 через 6 ч после операции. Наиболее оптимальной чувствительностью и специфичностью обладал ИЛ-6 непосредственно при поступлении в ОРИТ >143,35 пг/мл (42,9% и 90,9%). Высокая специфичность ИЛ-6 в отношении ранних инфекционных осложнений ранее подтверждена в других исследованиях [26, 27]. Высокая концентрация ИЛ-6 после ИК ассоциирована также с гипердинамической не-

стабильностью сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями [28]. При этом примечательно не столько повышение содержания ИЛ-6 больше определенного значения, сколько динамика изменений его как провоспалительного маркера. Концентрация ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ коррелировала практически со всеми исследуемыми биомаркерами (концентрацией ПКТ, содержанием ароматических микробных метаболитов и их периоперационной динамикой, НЛИ), а также с длительностью ИК и ИМ, суммарной потерей крови и длительностью пребывания в ОРИТ.

Одним из циркулирующих в крови метаболитов микробиоты является п-ГФУК. При сепсисе микробный метаболизм ароматических аминокислот реализуется не только в желудочно-кишечном тракте, но и в гнойно-воспалительных очагах, поэтому промежуточные продукты метаболизма в избытке поступают в кровоток, что приводит к повышению уровня циркулирующих сепсис-ассоциированных метаболитов, в том числе п-ГФУК [29]. Содержание п-ГФУК превысило 1,1 мкМ непосредственно при поступлении пациентов в ОРИТ и через 6 ч после их поступления в ОРИТ. Этот показатель обладал наибольшей специфичностью (94,3 и 94,1% соответственно), при относительно низкой чувствительности (27,3 и 36,4%). По данным исследования Н. В. Белобородовой и соавт. [29] у здоровых добровольцев содержание п-ГФУК не превышает 0,5 мкМ, в то время как при сепсисе оно существенно выше — 2,1 (1,7–7,0) мкМ.

Таким образом, содержание п-ГФУК >1,1 мкМ после операции свидетельствует о высоком риске развития воспалительных осложнений, несмотря на то что не достигает характерных для пациентов с сепсисом значений.

В предыдущем исследовании оценили риск развития всех видов послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов, включая суммарное содержание АММ через 6 ч после операции. Прогностическую значимость  $\Sigma$ АММ оценили, как умеренную, со значениями площади под кривой 0,717, пороговым значением 2,9 мкМ, чувствительностью 81% и специфичностью 56% [30].

В настоящем исследовании рассматриваемый показатель с тем же пороговым значением 2,9 мкМ имел более низкую прогностическую значимость (площадь под кривой 0,705, чувствительность 77,3% и специфичность 51,1%). При поступлении пациентов в ОРИТ данный показатель обладал более высокой прогностической значимостью (чувствительность 81,8% и специфичность 60%), что важно для своевременного принятия соответствующих диагностических и лечебных решений. Кроме того,

динамическое изменение суммарного содержания ароматических микробных метаболитов до и после операции, а также его динамика до операции и через 6 ч после поступления пациентов в ОРИТ оказались показателями с одними из наиболее высоких значений чувствительности (77,3 и 72,7%, соответственно) и специфичности (71,4 и 71,4%, соответственно), по сравнению с другими биомаркерами.

ГИ рассчитываются из общего анализа крови, который входит в рутинное обследование пациента и при этом доступен в любой больнице, что делает целесообразной его оценку на протяжении всего послеоперационного периода, особенно при отсутствии возможности проведения других лабораторных исследований. При этом ГИ, с одной стороны, способны отразить реакцию на ИК (так как ИК приводят к существенным изменениям количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также их характеристик) [31], а с другой — уже зарекомендовали себя как предикторы неблагоприятных исходов после различных кардиохирургических вмешательств [32–34].

По данным Y. Zhu и соавт. [35], у пациентов после хирургических операций в условиях ИК послеоперационный расчетный показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам  $> 7,5$  ассоциирован с более высокой 30-дневной летальностью. В нашем исследовании НЛИ  $> 7,8$

на 3-и сут обладало предиктивной ценностью в отношении развития инфекционных осложнений с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,6%. На 6-е сут НЛИ  $> 5,4$  обладало меньшей чувствительностью (68,2%), но при этом возрастала его специфичность (80%). К 6-м сут уместно оценивать НЛИ уже не как предиктор возможной инфекции, а как маркер начавшегося инфекционного процесса.

Среди ограничений данного исследования следует отметить следующие: отсутствие расчета мощности исследования, небольшое количество наблюдений, а также высокую степень гетерогенности популяции кардиохирургических пациентов, нуждающихся в реконструктивных вмешательствах на аорте. С целью преодоления приведенных ограничений в настоящий момент продолжается набор пациентов.

## Заключение

О развитии дизрегуляторного системного воспалительного ответа непосредственно после реконструктивных операций на аорте свидетельствуют повышение концентрации ПКТ  $> 0,12$  нг/мл и ИЛ-6  $> 143,35$  пг/мл; появление в крови АММ, а именно: п-ГФУК  $> 1,1$  мкМ. НЛИ  $> 7,8$  и  $> 5,4$  к 3-м и 6-м сут после операции, соответственно, служит маркером развивающегося инфекционно-воспалительного процесса.

## Приложение

**Таблица приложения 1. Полный список измеренных биомаркеров.**

Наименование	Единицы измерения
Базофилы, абсолютное количество	$10^3$ клеток/мкл
БК — бензойная кислота	мкМ
ГВК — гомованилиновая кислота	мкМ
Лейкоциты, абсолютное количество	$10^9$ клеток/л
Лимфоциты, абсолютное количество	$10^3$ клеток/мкл
Моноциты, абсолютное количество	$10^3$ клеток/мкл
Незрелые гранулоциты, абсолютное количество	$10^9$ клеток/л
Нейтрофилы, абсолютное количество	$10^3$ клеток/мкл
п-ГБК — п-гидроксibenзойная кислота	мкМ
п-ГФМК — п-гидроксифенилмолочная кислота	мкМ
п-ГФПК-п-гидроксифенилпропионовая кислота	мкМ
п-ГФУК-п-гидроксифенилуксусная кислота	мкМ
ТЛИ	
Тромбоциты	$10^9$ клеток/л
ФМК — фенилмолочная кислота	мкМ
ФНО- $\alpha$ — фактор некроза опухоли альфа	пг/л
ФПК — фенилпропионовая кислота	мкМ
Эозинофилы, абсолютное количество	$10^3$ клеток/мкл
ТТГ (тиреотропный гормон) высокочувствительный	мкМЕ/мл
ИЛ-10	пг/мл
ИЛ-1 $\beta$	пг/мл
ИЛ-6	пг/мл
ИЛ-8	пг/мл
НЛИ	
NSE — нейронспецифическая енолаза	нг/мл
NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида	пг/мл
ПКТ	нг/мл

Таблица приложения 2. Результаты ROC-анализа.

Показатель	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	95% ДИ	p
п-ГФУК						
— при поступлении в ОРИТ	>1,1	27,3	94,3	0,685	0,538–0,832	0,013
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	>1,1	36,4	94,1	0,765	0,634–0,896	<0,001
ΣАММ						
— при поступлении в ОРИТ	>2,5	81,8	60	0,710	0,576–0,845	0,002
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	>2,3	77,3	51,1	0,705	0,562–0,847	0,005
ΔАММ						
— до и после операции	>0,185	77,3	71,4	0,780	0,651–0,909	<0,001
— до операции и через 6 ч после поступления в ОРИТ	>0,354	72,7	71,4	0,713	0,565–0,861	0,005
ПКТ						
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	>0,1185	90,9	54,3	0,762	0,634–0,891	<0,001
ИЛ-6						
— при поступлении в ОРИТ	>143,35	42,9	90,9	0,789	0,669–0,909	<0,001
ИЛ-6/ИЛ-10						
— при поступлении в ОРИТ	>3,865	14,3	94,1	0,671	0,531–0,818	0,017
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	—	—	—	0,665	0,494–0,835	0,058
ФНО-α						
— через 6 ч после операции	>9,6	9,5	91,2	0,676	0,534–0,818	0,015
Нейтрофилы						
— 6-е сут после операции	>5,45	95,5	37,1	0,688	0,548–0,828	0,008
Лимфоциты						
— 3-и сут после операции	<1,25	81,8	65,7	0,727	0,589–0,865	0,001
— 6-е сут после операции	<1,05	36,4	85,7	0,673	0,525–0,822	0,022
НЛИ						
— 3-и сут после операции	>7,8350	72,7	68,6	0,710	0,571–0,850	0,003
— 6-е сут после операции	>5,424	68,2	80	0,742	0,609–0,874	<0,001

Таблица приложения 3. Результаты корреляционного анализа.

Показатель 1	Показатель 2	r	p
ПКТ до операции, нг/мл	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,360	0,006
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	п-ГФУК при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,404	0,002
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,423	0,002
ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ, пг/л	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,421	0,002
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ	п-ГФУК при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,345	0,010
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,356	0,008
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,312	0,018
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,411	0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,422	0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,317	0,020
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΔАММ (до и после операции)	0,480	<0,001
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции)	0,461	<0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ΔАММ (до и после операции)	0,364	0,007
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	0,543	<0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ, пг/л	0,381	0,004
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ	ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ, пг/л	0,307	0,023
ΔАММ (до и после операции)	Нейтрофилы (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	0,280	0,035
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	Нейтрофилы (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	0,387	0,003
п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	Лимфоциты (абс. кол-во) 3-и сут после операции, 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	-0,285	0,034
ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции)	Лимфоциты (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	-0,362	0,006
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	Лимфоциты (абс. кол-во) 3-и сут после операции, 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	-0,296	0,025
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	Лимфоциты (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 <sup>3</sup> клеток/мкл	-0,330	0,015
п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	НЛИ 3-и сут после операции	0,272	0,042
ΔАММ (до и после операции)	НЛИ 3-и сут после операции	0,299	0,001
ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции)	НЛИ 3-и сут после операции	0,424	0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	НЛИ 6-е сут после операции	0,358	0,008
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	НЛИ 6-е сут после операции	0,368	0,005

**Таблица приложения 4. Результаты корреляционного анализа биомаркеров с особенностями течения периоперационного периода.**

Показатель	Сутки		Возраст ИКЧ	ИК	ИМ	И/о кровопотеря	Дре-наж	Общая кровопотеря
	в ОРИТ	в отделении в больнице						
п-ГФУК до операции								0,261*
п-ГФУК при поступлении в ОРИТ								0,295*
ΣАММ при поступлении в ОРИТ	0,346 <sup>#</sup>			0,291*	0,290*			0,291*
ΣАММ через 6 ч после поступления в ОРИТ	0,398 <sup>#</sup>			0,288*	0,312*	0,311*	0,362 <sup>#</sup>	0,335*
ΔАММ (до и после операции)	0,550 <sup>#</sup>			0,371 <sup>#</sup>	0,284*			
ΔАММ(до операции и через 6 ч после операции)	0,410 <sup>#</sup>				0,292*			
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ	0,525 <sup>#</sup>			0,385 <sup>#</sup>	0,415 <sup>#</sup>	0,441 <sup>#</sup>	0,314*	0,478 <sup>#</sup>
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ	0,472 <sup>#</sup>			0,376 <sup>#</sup>	0,455 <sup>#</sup>		0,279*	0,312*
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ					0,287*			
ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ				0,276*	0,348**	0,361 <sup>#</sup>		0,308*
Нейтрофилы 6-е сут после операции	0,384 <sup>#</sup>						0,261*	
Лимфоциты 3-и сут после операции	-0,443 <sup>#</sup>			-0,265*	-0,356 <sup>#</sup>	-0,346*		
Лимфоциты 6-е сут после операции	-0,291*	-0,264*		-0,306*	-0,360*	-0,322*	-0,274*	-0,375*
НЛИ 3-и сут после операции	0,314*			0,377**	0,317*			
НЛИ 6-е сут после операции	0,438 <sup>#</sup>	0,291*		0,462 <sup>#</sup>	0,352 <sup>#</sup>	0,436 <sup>#</sup>	0,395 <sup>#</sup>	0,324*

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,001$ .

## Литература

1. Попов Д. А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. *Анналы хирургии*. 2013; (5): 15–21. Popov D. A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annals of Surgery = Annaly Khirurgii*. 2013; (5): 15–21. (in Russ.).
2. Robich M. P., Sabik J. F. 3<sup>rd</sup>, Houghtaling P. L., Kelava M., Gordon S., Blackstone E. H., Koch C. G. Prolonged effect of postoperative infectious complications on survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99 (5): 1591–1599. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.037. PMID: 25686669.
3. Jenney A. W., Harrington G. A., Russo P. L., Spelman D. W. Cost of surgical site infections following coronary artery bypass surgery. *ANZ J Surg*. 2001; 71 (11): 662–664. DOI: 10.1046/j.1445-1433.2001.02225.x. PMID: 11736828.
4. Jonkers D., Elenbaas T., Terporten P., Nieman F., Stobberingh E. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23 (1): 97–102. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00662-0. PMID: 12493512.
5. Aljure O. D., Fabbro M. 2<sup>nd</sup>. Cardiopulmonary bypass and inflammation: the hidden enemy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (2): 346–347. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.05.030. PMID: 30057250.
6. Paparella D., Yau T. M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21 (2): 232–244. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5. PMID: 11825729.
7. Maisat W., Yuki K. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. *Ann Card Anaesth*. 2023; 26 (2): 133–142. DOI: 10.4103/aca.aca\_147\_22. PMID: 37706376.
8. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H., Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015; 29 (2): 113–123. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.03.001. PMID: 26060024.
9. Jayakumar S., Khoynezhad A., Jahangiri M. Surgical site infections in cardiac surgery. *Crit Care Clin*. 2020; 36 (4): 581–592. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.06.006. PMID: 32892815.
10. Michalopoulos A., Geroulanos S., Rosmarakis E. S., Falagas M. E. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29 (4): 456–460. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.12.035. PMID: 16481186.
11. Kollef M. H., Sharpless L., Vlasnik J., Pasque C., Murphy D., Fraser V. J. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest*. 1997; 112 (3): 666–675. DOI: 10.1378/chest.112.3.666. PMID: 9315799.
12. Damavandi D. S., Javan M., Moshashaei H., Forootan M., Darvishi M. Microbial contamination after cardiac surgery in a hospital cardiac surgery ward. *J Med Life*. 2020; 13 (3): 342–348. DOI: 10.25122/jml-2019-0071. PMID: 33072206.
13. Orita H., Shimanuki T., Fukasawa M., Inui K., Goto S., Washio M., Horikawa H. A clinical study of postoperative infections following open-heart surgery: occurrence and microbiological findings in 782 cases. *Surg Today*. 1992; 22 (3): 207–212. DOI: 10.1007/BF00308824. PMID: 1392323.
14. Paternoster G., Guarracino F. Sepsis after cardiac surgery: from pathophysiology to management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30 (3): 773–780. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.11.009. PMID: 26947713.
15. Гринь О. О., Бабаев М. А., Грекова М. С., Котельникова Е. О., Исалова К. М., Еременко А. А. Прогностическая значимость гематологических индексов при реконструктивных операциях на аорте: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2024; 1: 82–93. Grin O. O., Babaev M. A., Grekova M. S., Kotelnikova E. O., Isalova K. M., Eremenko A. A. Predictive significance of hematological indices in aortic reconstructive surgery: a prospective observational study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2024; 1: 82–93. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-82-9.
16. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда; отв. ред. к. м. н., доцент Д. Н. Проценко, к. м. н., доцент Б. З. Белоцерковский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016: 176. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. Ed. acad. RAS B. R. Gelfand; ed. Candidate of Medical Sciences, Associate Professor D. N. Protsenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor B. Z. Belotserkovsky. — 2<sup>nd</sup> ed., revised and exp. M.: Publishing House «Medical Information Agency» LLC; 2016: 176. ISBN 978-5-9986-0284-9.

17. Smid J, Scherner M, Wolfram O, Groscheck T, Wippermann J, Braun-Dullaes R. C. Cardiogenic causes of fever. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115 (12): 193–199. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0193. PMID: 29642989.
18. Garibaldi R. A., Brodine S., Matsumiya S., Coleman M. Evidence for the non-infectious etiology of early postoperative fever. *Infect Control*. 1985; 6 (7): 273–277. DOI: 10.1017/s0195941700061749. PMID: 3847403.
19. Livelli F D. Jr, Johnson R. A., McEnany M.T., Sherman E., Newell J., Block P. C., DeSanctis R. W. Unexplained in-hospital fever following cardiac surgery. Natural history, relationship to postpericardiotomy syndrome, and a prospective study of therapy with indomethacin versus placebo. *Circulation*. 1978; 57 (5): 968–975. DOI: 10.1161/01.cir.57.5.968. PMID: 346257.
20. Rhee C., Sax P. E. Evaluation of fever and infections in cardiac surgery patients. 2015; 19 (2): 143–153. DOI: 10.1177/1089253214538524. PMID: 24958717.
21. Bateman R. M., Sharpe M. D., Jagger J. E., Ellis C. G., Solle-Volan J., Lopez-Rodriguez M., Herrera-Ramos E., et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. *Crit Care*. 2016; 20 (Suppl 2): 94. DOI: 10.1186/s13054-016-1208-6. PMID: 27885969.
22. Verkkala K., Valtonen V., Järvinen A., Tolppanen E. M. Fever, leucocytosis and C-reactive protein after open-heart surgery and their value in the diagnosis of postoperative infections. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1987; 35 (2): 78–82. DOI: 10.1055/s-2007-1020201. PMID: 2440139.
23. Smith S. E., Muir J., Kalabalik-Hoganson J. Procalcitonin in special patient populations: guidance for antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2020; 77 (10): 745–758. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa089. PMID: 32340027.
24. Sharma P, Patel K, Baria K, Lakhia K, Malhotra A, Shah K, Patel S. Procalcitonin level for prediction of postoperative infection in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016; 24 (4): 344–349. DOI: 10.1177/0218492316640953. PMID: 27002098.
25. de la Varga-Martínez O, Martín-Fernández M., Heredia-Rodríguez M., Ceballos E, Cubero-Gallego H., Priede-Vimbela J. M., Bardají-Carrillo M., et al. Influence of renal dysfunction on the differential behaviour of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection in cardiac surgery. *J Clin Med*. 2022; 11 (24): 7274. DOI: 10.3390/jcm11247274. PMID: 36555891.
26. Xie M., Chen Y. T., Zhang H., Zhang H. T., Pan K., Chen X. F., Xie X. L. Diagnostic value of procalcitonin and interleukin-6 on early postoperative pneumonia after adult cardiac surgery: a prospective observational study. *Heart Surg Forum*. 2022; 25 (1): E020–E029. DOI: 10.1532/hcf.4297. PMID: 35238309.
27. Sander M., von Heymann C., von Dossow V., Spaethe C., Konertz W. F., Jain U., Spies C. D. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg*. 2006; 102 (6): 1623–1629. DOI: 10.1213/01.ane.0000215998.21739.48. PMID: 16717298.
28. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (6): 1714–1720. DOI: 10.1016/0003-4975 (96)00055-0. PMID: 8651772.
29. Черневская Е. А., Гецина М. Л., Черпаков Р. А., Сорокина Е. А., Шабанов А. К., Мороз В. В., Белобородова Н. В. Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 4–12. Черневская Е. А., Гецина М. Л., Черпаков Р. А., Сорокина Е. А., Шабанов А. К., Мороз В. В., Белобородова Н. В. Sepsis-associated metabolites and their biotransformation by intestinal microbiota. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (6): 4–12. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-6-4-12.
30. Beloborodova N., Pautova A., Grekova M., Yadgarov M., Grin O., Eremenko A., Babaev M. Microbiota metabolism failure as a risk factor for postoperative complications after aortic prosthetics. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1335. DOI: 10.3390/biomedicines11051335. PMID: 37239006.
31. Nguyen M., Stiel L., Guilloteau A., Bahr P. A., Masson D., Thomas C., Blot M., et al. Leukocyte cell population data in patients with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass: a potential readily available tool to monitor immunity. *Front Immunol*. 2023; 13: 1101937. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1101937. PMID: 36741408.
32. Gibson P. H., Croal B. L., Cuthbertson B. H., Small G. R., Ifezulike A. I., Gibson G., Jeffrey R. R., et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007; 154 (5): 995–1002. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.043. PMID: 17967611.
33. King A. H., Schmaier A. H., Harth K. C., Kumins N. H., Wong V. L., Zidar D. A., Kashyap V. S., et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio predicts mortality following elective endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2020; 72 (1): 129–137. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.10.058. PMID: 32037083.
34. Khalil C., Pham M., Sawant A. C., Sinibaldi E., Bhardwaj A., Ramanan T., Qureshi R., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts heart failure readmissions and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Indian Heart J*. 2018; 70 Suppl 3 (Suppl 3): S313–S318. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.08.002. PMID: 30595282.
35. Zhu Y., Peng W., Zhen S., Jiang X. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in adult patients after cardiopulmonary bypass surgery: a cohort study. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e932954. DOI: 10.12659/MSM.932954. PMID: 34565791.

Поступила 25.06.2024  
Принята в печать 26.11.2024