

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-1-79-91>

Модуляция метаболизма микробиоты у кардиохирургических пациентов: рандомизированное контролируемое исследование

М.С. Грекова¹, Н.В. Белобородова², А.К. Паутова²,
О.О. Гринь¹, Т.А. Кабанова¹, О.В. Дымова¹,
А.А. Еременко¹, М.А. Бабаев^{1,*}

¹ ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России,
Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Нарушение метаболизма микробиоты играет важную роль в развитии осложнений после кардиохирургических операций, что является основой для поиска новой стратегии профилактики. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить целесообразность применения модуляции микробного метаболизма (ММ) с помощью антибиотиков-ингибиторов белкового синтеза в бактериальной клетке для профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений после кардиохирургических операций. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В рандомизированное проспективное интервенционное исследование включили пациентов ($n = 58$), перенесших плановое хирургическое вмешательство на сердце и магистральных сосудах в условиях искусственного кровообращения. Пациентов разделили на две группы: группа I — основная группа — пациенты, которым проводилась модуляция ММ с помощью антибиотиков-ингибиторов синтеза белка ($n = 30$), группа II — контрольная группа — пациенты без модуляции ММ ($n = 28$). Образцы сыворотки крови у пациентов брали до операции, на 3-и и 6-е сут послеоперационного периода; определяли клинические показатели крови, биомаркеры воспалительного ответа, концентрации клинически значимых ароматических кислот. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Группы I и II не различались по полу, возрасту, спектру оперативных вмешательств, интраоперационным параметрам, длительности госпитализации и нахождения в отделении реанимации. В группе I послеоперационные осложнения наблюдались у 6 пациентов, в контрольной группе — у 8. Группы I и II отличались по частоте развития пневмонии

INTENSIVE CARE IN CARDIAC SURGERY

Modulation of microbiota metabolism in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial

M.S. Grekova¹, N.V. Beloborodova², A.K. Pautova²,
O.O. Grin¹, T.A. Kabanova¹, O.V. Dymova¹,
A.A. Eremenko¹, M.A. Babaev^{1,*}

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine
and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Microbiota metabolism disturbance, assessed by the dynamics of clinically significant aromatic metabolites in the blood, plays an important role in the development of complications after cardiac surgery, which is the basis for the search for a new prevention strategy. **OBJECTIVES:** To evaluate the feasibility of microbial metabolism modulation using antibiotics-inhibitors of protein synthesis in bacterial cell for prevention of infectious-inflammatory complications after cardiac surgery. **MATERIAL AND METHODS:** A randomized prospective interventional study was conducted, including patients ($n = 58$) who underwent planned surgical intervention on the heart and main vessels under artificial circulation and were divided into group I — main group — patients with microbial metabolism modulation using antibiotics-inhibitors of protein synthesis ($n = 30$), group II — control group — patients without microbial metabolism modulation ($n = 28$). Blood serum samples from patients were taken before surgery, on the 3rd and 6th days of the postoperative period, in which clinical blood parameters, biomarkers, and concentrations of clinically significant aromatic acids were determined. **RESULTS:** In groups I and II postoperative complications were observed in 6 and 8 patients, respectively. Groups I and II differed significantly in the frequency of pneumonia (0 vs. 5 patients, respectively, $p = 0.016$). The spectrum of microorganisms determined in group II was significantly wider. In group I there was a more significant decrease in 4-hydroxyphenylacetic acid (p-HPhAA) concentration between baseline and postoperative values on the 3rd and 6th day, compared to group II ($p = 0.016$ and $p = 0.005$, respectively). The sum of aromatic metabolites on the 3rd day and

(0 и 5 пациентов соответственно, $p = 0,016$). По результатам микробиологических исследований в группе II спектр определяемых микроорганизмов был значительно шире. В группе I отмечено более значимое снижение концентрации 4-гидроксибензилуксусной кислоты (п-ГФУК) между исходными и послеоперационными значениями на 3-и и 6-е сут по сравнению с группой II ($p = 0,016$ и $p = 0,005$ соответственно). По данным ROC-анализа, хорошую предикторную значимость в отношении развития осложнений имели сумма ароматических метаболитов на 3-и сут и п-ГФУК на 6-е сут (чувствительность — 100 % в обоих случаях; специфичность — 81,5 % и 92,6 % соответственно). **Выводы:** Нарушение метаболизма микробиоты, которое можно оценить по динамике концентрации клинически значимых ароматических метаболитов в сыворотке, является важным фактором риска развития послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии. Профилактическое применение антибиотиков-ингибиторов синтеза микробного белка позволяет достоверно снизить степень дисфункции метаболизма микробиоты и частоту развития пневмоний в ранний послеоперационный период.

РЕГИСТРАЦИЯ: идентификатор Clinicaltrials.gov: NCT04921436. Зарегистрировано 24 мая 2021 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиохирургические вмешательства, аневризма аорты, расслоение аорты, микробиота, послеоперационные осложнения, отделение интенсивной терапии, факторы риска, пневмония, сепсис

* *Для корреспонденции:* Бабаев Максим Александрович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия; e-mail: nracs@med.ru

☑ *Для цитирования:* Грекова М.С., Белобородова Н.В., Паутова А.К., Гринь О.О., Кабанова Т.А., Дымова О.В., Еременко А.А., Бабаев М.А. Модуляция метаболизма микробиоты у кардиохирургических пациентов: рандомизированное контролируемое исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2025; 1:79–91. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-1-79-91>

📅 *Поступила:* 28.08.2024

📅 *Принята к печати:* 02.12.2024

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.01.2025

p-HPhAA on the 6th day had a good predictor significance in relation to the complication development (sensitivity 100 % in both cases; specificity 81.5 % and 92.6 %, respectively). **CONCLUSIONS:** Prophylactic use of antibiotics-inhibitors of microbial protein synthesis allows to reliably reduce the degree of microbiota metabolism dysfunction and the frequency of pneumonia development in the early postoperative period.

REGISTRATION: Clinicaltrials.gov identifier: NCT04921436. Registered May 24, 2021.

KEYWORDS: cardiac surgical procedures, aortic aneurysm, aortic dissection, microbiota, postoperative complications, intensive care units, risk factors, pneumonia, sepsis

* *For correspondence:* Maxim A. Babaev — Dr. Med. Sci., Chief Researcher, Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: nracs@med.ru

☑ *For citation:* Grekova M.S., Beloborodova N.V., Pautova A.K., Grin O.O., Kabanova T.A., Dymova O.V., Eremenko A.A., Babaev M.A. Modulation of microbiota metabolism in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. Annals of Critical Care. 2025; 1:79–91. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-1-79-91>

📅 *Received:* 28.02.2024

📅 *Accepted:* 02.12.2024

📅 *Published online:* 31.01.2025

Введение

Развитие системного воспалительного процесса и органных дисфункций после кардиохирургических операций связано не только с особенностями операции, но и с нарушением взаимодействия между иммунной системой пациента и его собственной микробиотой [1–5]. Дисфункция метаболизма микробиоты рассматривается как полноценный компонент полиорганной дисфункции. При сохраненном гомеостазе метаболизм микробиоты направлен на поддержание собственных потребностей микробиоты и потребностей организма хозяина. Аневризматическая болезнь аорты и сердечная недостаточность, сопровождающиеся гипоперфузией паренхиматозных органов и кишечника, могут являться как следствием, так и причинами дисфункции микробного метаболизма (ММ), бактериальной транслокации, нарушения тканевого и органного метаболизма и формирования воспалительного процесса [6–12].

Микроорганизмы микробиома хозяина поддерживают гомеостаз кишечника и защищают от внешних агрессивных агентов, регулируют иммунный ответ и метаболизм макроорганизма, контролируют повреждение тканей [1, 13–15]. Особый интерес представляют фенольные метаболиты, которые в клинически значимых концентрациях способны подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов; их концентрация в крови может достигать максимума при генерализованной инфекции, и их уровень коррелирует с тяжестью бактериального воспалительного процесса и летальностью у больных в критических состояниях. Работы Белобородовой Н.В. и сотрудников ее лаборатории [16], а также результаты совместного пилотного исследования [17] показали, что развитие послеоперационных воспалительных и инфекционных осложнений у пациентов с аневризмами и/или разрывами аорты и у больных с хронической сердечной недостаточностью может быть связано как с изменениями ММ еще до проведения хирургического вмешательства, так и с дисфункцией ММ на фоне воздействия периоперационных факторов риска [18].

В основе настоящего исследования лежит гипотеза о том, что превентивная модуляция ММ с помощью антибиотиков-ингибиторов белкового синтеза в бактериальной клетке может явиться методом профилактики развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений после операций на сердце и магистральных сосудах. Целью исследования явилась проверка данной гипотезы для последующей разработки протокола периоперационной модуляции ММ.

Материалы и методы

В ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» с 2021 по 2023 г. выполнено проспективное интервенционное рандо-

мированное исследование (выписка из заседания локального этического комитета № 7 от 15.04.2021, NCT04921436) в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации. Объем выборки рассчитывался с помощью программного обеспечения MedCalc® Statistical Software version 20.305 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Бельгия; <https://www.medcalc.org>; 2023). С учетом заданных параметров мощности (80%), вероятности ошибки первого рода (5%) и соотношения основной и контрольной групп 1 : 1, рассчитанный объем выборки составил 58 человек (по 29 человек в каждой группе).

В исследование последовательно (рандомизация 1 : 1) были включены пациенты старше 18 лет, страдающие хронической сердечной недостаточностью (на фоне ишемической болезни сердца и/или патологии клапанного аппарата сердца) и патологией магистральных сосудов (аневризма, в том числе расслаивающаяся, восходящего и/или торакоабдоминального отделов аорты), которым планировалось выполнение хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения при наличии письменного согласия или своего законного представителя для участия в исследовании.

Критериями исключения из исследования были возраст младше 18 лет; непереносимость антибактериальных препаратов; прием онкологических химиотерапевтических препаратов; прием пробиотиков и пищевых добавок в течение последнего месяца; интраоперационные осложнения (аллергические реакции, шок).

Критерием невключения в исследование был отказ пациента от участия в исследовании.

Дизайн исследования и виды хирургических вмешательств представлены на рис. 1. Первоначально в исследование включили 63 пациента, среди них 42 мужчины и 21 женщина. Группа I с модуляцией ММ была представлена 30 пациентами (17 мужчин, 13 женщин). Группа II без применения модуляции ММ была представлена 33 пациентами (25 мужчин, 8 женщин). Метод модуляции ММ основан на бактериостатическом и бактерицидном действии антибиотиков, которые подавляют синтез протеинов в микробной клетке. В работе применяли комбинацию полусинтетических антибиотиков из группы тетрациклинов (доксциклин по схеме 200, 100 и 100 мг в 1-е, 2-е и 3-и сут соответственно до и после операции) и макролидов (кларитромицин по схеме 500 мг 2 раза в день в течение 3 сут до и после операции).

В связи с тем, что при анализе было обнаружено несоответствие групп по степени сложности проведенных оперативных вмешательств, из контрольной группы были исключены 4 пациента с оперативными вмешательствами, которые не проводились в основной группе, а именно 3 пациента с гибридными операциями на аорте и 1 пациент с протезированием всей аорты, а также 1 пациент, исходно поступивший в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с уже развившейся

полиорганной дисфункцией. Таким образом, суммарно исключены из исследования 5 пациентов, в конечный анализ вошло 58 пациентов. Основную группу составили 30 пациентов, контрольную — 28 пациентов.

Анестезиологическое пособие выполняли методом сбалансированной многокомпонентной анестезии (пропофол, мидазолам, кетамин, фентанил, севофлуран). Миоплегию поддерживали дробным введением пипекурония бромидом. Основной этап операции при патологии аорты выполняли в условиях гипотермии (в среднем 27,0 °С), циркуляторного ареста и антеградной перфузии головного мозга. Протезирование торакоабдоминальной аорты выполнялось с использованием спинального дренажа. Для защиты миокарда использовали кардиopleгию по Del Nido, кровяную кардиopleгию или кардиopleгический раствор «Кустодиол». Интраоперационная кровопотеря восполнялась с помощью аппарата Cell Saver и сбалансированной интраоперационной трансфузии.

Конечными точками исследования являлись наличие локальных инфекционных осложнений, таких как пневмония (согласно национальным клиническим рекомендациям [19]), медиастинит, нагноение мягких тканей (согласно осмотру хирурга послеоперационной раны при перевязке и данным микробиологического исследования отделяемого из раны); наличие генерализованной инфекции и тяжесть течения полиорганной дисфункции (согласно шкале оценки органной недостаточности SOFA [Sequential Organ Failure Assessment] и концепции Sepsis-3); длительность нахождения в ОРИТ; длительность госпитализации.

До операции, а также на 3-и и 6-е сут послеоперационного периода в образцах сыворотки крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии после извлечения жидкостно-жидкостной экстракцией и дериватизации определяли концентрации клинически значимых ароматических микробных метаболитов (АММ) в мкмоль/л: фенилмолочной кислоты (ФМК), 4-гидроксибензило-

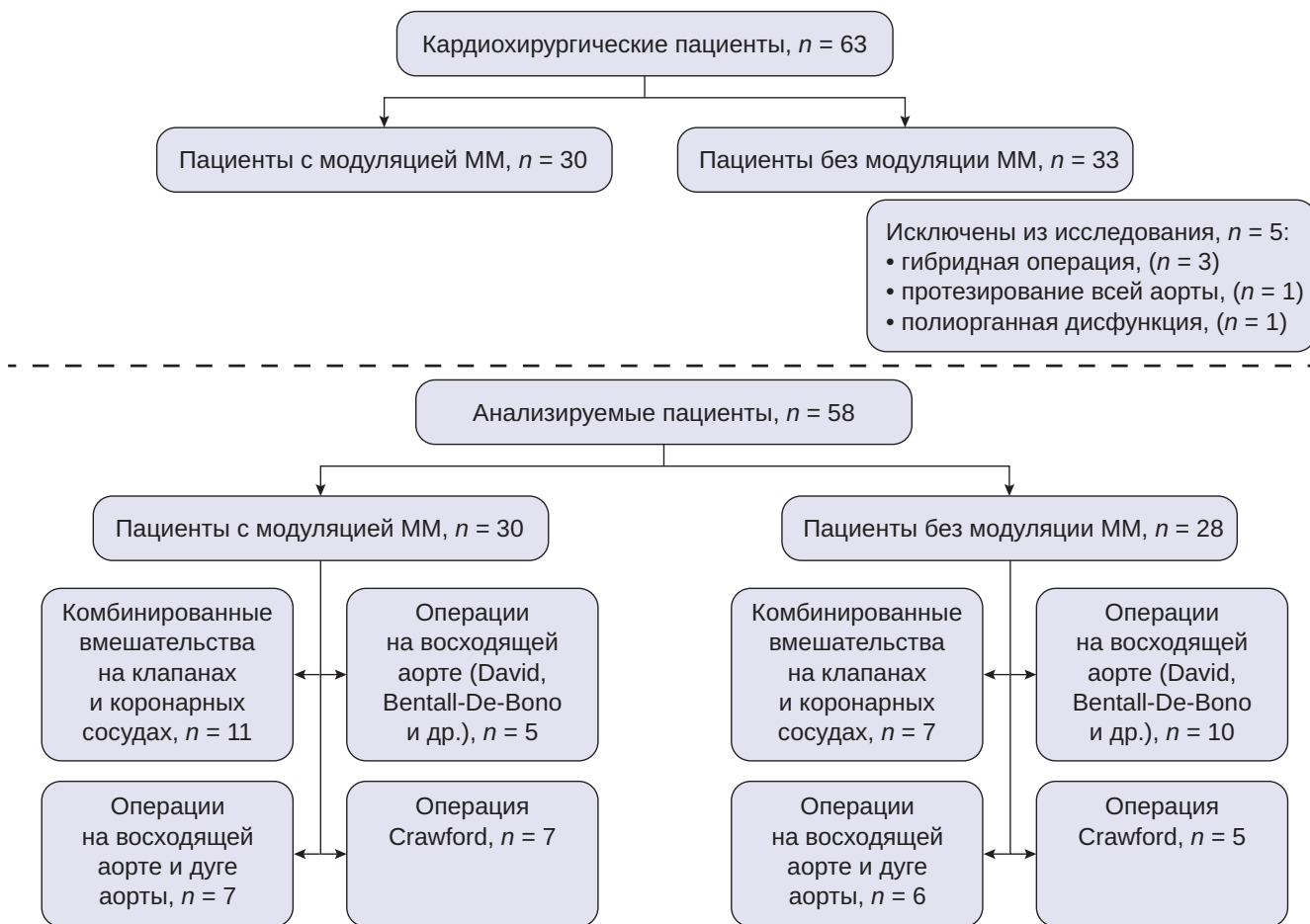


Рис. 1. Дизайн проспективного интервенционного рандомизированного исследования у пациентов, страдающих патологией сердца и магистральных сосудов, которым выполнены хирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Fig. 1. Design of a prospective interventional randomized trial in patients suffering from heart and main vascular pathology who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass at Petrovsky National Research Centre of Surgery

лочной кислоты (п-ГФМК), п-ГФУК [20]. В дальнейшем оценивался интегральный показатель — сумма этих трех ароматических микробных метаболитов (ΣАММ). Параллельно осуществляли динамическое наблюдение, сбор клинических данных, отраженных в истории болезни и другой медицинской документации.

Статистическая обработка. Для формирования базы данных и создания графических материалов использовали программу Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Для каждого количественного показателя определили характер распределения при помощи критериев Колмогорова—Смирнова (при количестве случаев > 50) и Шапиро—Уилка (при количестве случаев < 50). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное

распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Все количественные данные с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Q2) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для оценки различий между двумя независимыми выборками с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Манна—Уитни, между двумя независимыми выборками, имеющими нормальное распределение, — *t*-критерий Стьюдента; между связанными выборками — критерий Уилкоксона; между тремя независимыми выборками — критерий Краскела—Уоллиса. Категориальные исходные переменные анализировали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выполнили с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки показа-

Таблица 1. Медико-демографические характеристики пациентов, интраоперационные параметры, продолжительность пребывания пациентов в группе I с модуляцией ММ (*n* = 30) и группе II без модуляции ММ (*n* = 28)

Table 1. Medical and demographic characteristics of patients, intraoperative parameters, and length of stay in group I with MM modulation (*n* = 30) and group II without MM modulation (*n* = 28)

Параметр	Группа I (<i>n</i> = 30)	Группа II (<i>n</i> = 28)	<i>p</i>
Медико-демографические характеристики			
Пол, мужчина (%)	17 (56,7%)	21 (75,0%)	0,146
Возраст, годы	62 (54; 69)	59 (47; 68)	0,383
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (24,7; 32,1)	30,4 (26,5; 32,0)	0,637
Индекс сопутствующей патологии Чарльсона	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,482
Интраоперационные параметры			
Искусственное кровообращение, мин	101 (71; 125)	101 (84; 120)	0,713
Ишемия миокарда, мин	55 (4; 97)	60 (40; 94)	0,661
Объем общей кровопотери, мл	900 (755; 1065)	875 (768; 1090)	0,640
Длительность пребывания			
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,172
Длительность госпитализации, сут	8 (7; 12)	8 (7; 10)	0,465

Таблица 2. Сравнение группы I с модуляцией ММ (*n* = 30) и группы II без модуляции ММ (*n* = 28) по видам осложнений в послеоперационный период

Table 2. Comparison of group I with MM modulation (*n* = 30) and group II without MM modulation (*n* = 28) by types of complications in the postoperative period

Осложнения	Количество случаев осложнений в группе I	Количество случаев осложнений в группе II	<i>p</i>
Трахеобронхит	1	0	0,330
Пневмония	0	5	0,016
Плеврит/гидроторакс	4	3	0,760
Полиорганная дисфункция + сепсис	1	0	0,330
Медиастинит	0	1	0,297

Таблица 3. Сравнение показателей у пациентов в общей когорте с осложнениями ($n = 14$) и без осложнений ($n = 44$)
Table 3. Comparison of indicators in patients in the general cohort with complications ($n = 14$) and without complications ($n = 44$)

Показатели	Пациенты с осложнениями ($n = 14$)	Пациенты без осложнений ($n = 44$)	p
Длительность в ОРИТ, сут	2 (1; 5)	1 (1; 2)	0,003
Госпитализация, сут	14 (11; 20)	7 (7; 9)	< 0,001
п-ГФУК — исходные данные, мкмоль/л	0,4 (0,3; 0,7)	0,4 (0,3; 0,7)	0,906
п-ГФУК на 3-и сут, мкмоль/л	1,7 (0,9; 2,7)	0,9 (0,4; 1,5)	0,046
п-ГФУК на 6-е сут, мкмоль/л	1,3 (0,9; 2,0)	0,5 (0,3; 0,8)	0,002
Δп-ГФУК 0–3-и сут, мкмоль/л	-0,9 (-1,8; -0,4)	-0,3 (-1,2; 0,2)	0,080
Δп-ГФУК 0–6-и сут, мкмоль/л	-0,7 (-1,2; -0,3)	-0,03 (-0,4; 0,5)	0,019
ФМК — исходные данные, мкмоль/л	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,219
ФМК на 3-и сут, мкмоль/л	0,4 (0,4; 0,7)	0,3 (0,2; 0,4)	0,002
ФМК на 6-е сут, мкмоль/л	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,2; 0,3)	0,002
п-ГФМК — исходные данные, мкмоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,6)	0,592
п-ГФМК на 3-и сут, мкмоль/л	1,7 (1,6; 2,3)	1,4 (1,1; 1,7)	0,020
п-ГФМК на 6-е сут, мкмоль/л	1,1 (1,0; 1,7)	1,0 (0,8; 1,3)	0,326
ΣАММ исходные данные, мкмоль/л	1,8 (1,4; 2,4)	1,6 (1,4; 3,1)	0,849
ΣАММ на 3-и сут, мкмоль/л	4,0 (3,1; 5,5)	2,6 (1,9; 3,7)	0,005
ΣАММ на 6-е сут, мкмоль/л	2,3 (1,8; 4,3)	1,8 (1,4; 2,4)	0,015
ΔΣАММ 0–3-и сут, мкмоль/л и	-2,0 (-2,4; -1,4)	-0,8 (-2,0; 0)	0,019
ΔΣАММ 0–6-и сут, мкмоль/л	-0,7 (-1,4; -0,2)	-0,1 (-0,7; 0,9)	0,029
СРБ — исходные данные, мг/л	2,6 (1,7; 14,6)	2,4 (1,8; 5,5)	0,589
СРБ на 3-и сут, мг/л	180,3 (95,8; 194,4)	96,5 (45,4; 124,3)	0,016
СРБ на 6-е сут, мг/л	115,2 (69,5; 146,9)	44,4 (25,7; 70,3)	< 0,001
Лимфоциты — исходные данные, $10^9/л$	1,5 (1,4; 1,7)	1,8 (1,5; 2,3)	0,088
Лимфоциты на 3-и сут, $10^9/л$	0,9 (0,7; 1,2)	1,5 (1,2; 2,1)	0,001
Лимфоциты на 6-е сут, $10^9/л$	1,3 (1,0; 1,5)	1,6 (1,3; 2,6)	0,004
Альбумин — исходные данные, г/л	45 (40; 48)	44 (42; 46)	0,856
Альбумин на 3-и сут, г/л	34 (31; 34)	35 (32; 37)	0,035
Альбумин на 6-е сут, г/л	31 (30; 35)	37 (35; 40)	0,001

телей в качестве предикторов проводился ROC-анализ. Во всех случаях результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Летальных исходов в исследуемых группах не было. Сравнимые группы не различались по полу, возрасту и спектру выполненных оперативных вмешательств. Не найдено различий между группами I и II по таким показателям, как длительность искусственного кровообращения, объем кровопотери, длительность нахождения в ОРИТ и длительность госпитализации (табл. 1).

Послеоперационные осложнения развились у 14 пациентов, что составило 24,1 % от общего числа включенных в исследование. В группе I осложнения наблюдались у 6 пациентов (20 %), в группе II — у 8 (28,6 %).

В основной группе были отмечены следующие осложнения: трахеобронхит ($n = 1$), плеврит ($n = 4$), полиорганная дисфункция на 3-и послеоперационные сутки с тяжестью по шкале SOFA ≥ 7 с последующим развитием сепсиса ($n = 1$). В контрольной группе отмечены следующие осложнения: плеврит ($n = 3$), пневмония ($n = 5$), медиастинит ($n = 1$) (табл. 2).

Важно отметить, что группы I и II достоверно отличались между собой по частоте развития пневмонии в послеоперационный период. В группе с модуляцией ММ не было ни одного случая развития данного ослож-

Таблица 4. Сравнение разнообразия выделенных микроорганизмов из разных локусов при микробиологическом исследовании пациентов группы I с модуляцией ММ ($n = 30$) и группы II без модуляции ММ ($n = 28$)

Table 4. Comparison of the diversity of isolated microorganisms from different loci in a microbiological examination of patients in group I with MM modulation ($n = 30$) and group II without MM modulation ($n = 28$)

Группа I ($n = 30$)		Группа II ($n = 28$)	
Исследуемый локус	Микроорганизм	Исследуемый локус	Микроорганизм
Бронхоальвеолярный лаваж	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Бронхоальвеолярный лаваж	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL), <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR), <i>Escherichia coli</i> (poliS), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Serratia liquefaciens</i> group, <i>Candida albicans</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> , <i>Enterococcus faecium</i> (VRE), <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Кровь	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Кровь	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (MRSA)
—	—	Раневое отделяемое	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
—	—	Моча	<i>Escherichia coli</i>

Таблица 5. Сравнение показателей у пациентов группы I с модуляцией ММ ($n = 30$) и группы II без модуляции ММ ($n = 28$)

Table 5. Comparison of parameters in patients of group I with MM modulation ($n = 30$) and group II without MM modulation ($n = 28$)

Показатели	Группа I ($n = 30$)	Группа II ($n = 28$)	p
ФМК — исходные данные, мкмоль/л	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,5)	0,703
ФМК на 3-и сут, мкмоль/л	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,5)	0,446
ФМК на 6-е сут, мкмоль/л	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,3)	0,932
п-ГФМК — исходные данные, мкмоль/л	1,1 (0,8; 1,3)	1,2 (0,9; 1,6)	0,400
п-ГФМК на 3-и сут, мкмоль/л	1,4 (1,1; 1,7)	1,7 (1,2; 1,9)	0,414
п-ГФМК на 6-е сут, мкмоль/л	1,0 (0,8; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	0,379
п-ГФУК — исходные данные, мкмоль/л	0,4 (0,2; 0,6)	0,4 (0,3; 1,8)	0,193
п-ГФУК на 3-и сут, мкмоль/л	1,4 (0,5; 2,4)	0,8 (0,5; 1,3)	0,183
п-ГФУК на 6-е сут, мкмоль/л	0,6 (0,3; 1,7)	0,7 (0,4; 0,9)	0,791
Дп-ГФУК 0–3-е сут, мкмоль/л	-0,8 (-2,0; -0,1)	-0,2 (-0,9; 0,4)	0,016
Дп-ГФУК 0–6-е сут, мкмоль/л	-0,3 (-1,0; 0,1)	-0,1 (-0,4; 0,7)	0,005
Σ АММ — исходные данные, мкмоль/л	1,6 (1,4; 2,4)	1,8 (1,5; 4,0)	0,156
Σ АММ на 3-и сут, мкмоль/л	3,5 (2,0; 4,6)	2,9 (2,2; 3,5)	0,304
Σ АММ на 6-е сут, мкмоль/л	1,7 (1,4; 2,9)	1,9 (1,6; 2,4)	0,635
СРБ — исходные данные, мг/л	2,3 (1,6; 8,4)	3,3 (1,9; 6,5)	0,464
СРБ на 3-и сут, мг/л	78,7 (24,1; 113,9)	120,8 (94,3; 176,6)	< 0,001
СРБ на 6-е сут, мг/л	46,1 (25,4; 68,6)	71,7 (43,4; 94,9)	0,100

нения, в то время как в группе пациентов, не получавших антибиотики-ингибиторы, у 5 пациентов развилась пневмония ($p = 0,016$).

Нежелательных явлений (шок любой этиологии, аллергические реакции) при применении ММ не отмечено.

Таблица 6. Сравнение показателей у пациентов с осложнениями в группе I ($n = 6$) и в группе II ($n = 8$)**Table 6.** Comparison of indicators in patients with complications in group I ($n = 6$) and group II ($n = 8$)

Показатели	Пациенты с осложнениями в группе I ($n = 6$)	Пациенты с осложнением в группе II ($n = 8$)	p
Индекс Чарльсона	4,5 (3,3; 5,8)	2 (1,8; 2,5)	0,031
Длительность в ОРИТ, сут	4 (3; 5)	1 (1; 2)	0,020
Госпитализация, сут	15 (13; 20)	13 (10; 18)	0,615
ФМК — исходные данные, мкмоль/л	0,3 (0,3; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,040
ФМК на 3-и сут, мкмоль/л	0,6 (0,4; 0,8)	0,4 (0,4; 0,7)	0,373
ФМК на 6-е сут, мкмоль/л	0,4 (0,3; 0,6)	0,3 (0,2; 0,4)	0,108
п-ГФМК исходные данные, мкмоль/л	1,0 (0,8; 1,3)	1,1 (0,9; 1,3)	0,857
п-ГФМК на 3-и сут, мкмоль/л	1,6 (1,4; 2,5)	1,8 (1,7; 2,3)	0,937
п-ГФМК на 6-е сут, мкмоль/л	0,9 (0; 1,8)	1,1 (1,0; 1,5)	0,755
п-ГФУК исходные данные, мкмоль/л	0,7 (0,7; 0,8)	0,3 (0,2; 0,3)	0,020
п-ГФУК на 3-и сут, мкмоль/л	1,9 (1,7; 3,4)	1,0 (0,6; 2,3)	0,108
п-ГФУК на 6-е сут, мкмоль/л	2,0 (1,6; 2,7)	0,9 (0,5; 1,2)	0,014
Σ АММ исходные данные, мкмоль/л	2,4 (1,9; 3,4)	1,6 (1,3; 1,9)	0,325
Σ АММ на 3-и сут, мкмоль/л	4,2 (3,9; 5,5)	3,3 (2,8; 4,7)	0,142
Σ АММ на 6-е сут, мкмоль/л	3,5 (1,9; 5,0)	2,3 (1,9; 2,7)	0,414

Таблица 7. Сравнение показателей у пациентов без осложнений в группе I ($n = 24$) и в группе II ($n = 20$)**Table 7.** Comparison of indicators in patients without complications in group I ($n = 24$) and in group II ($n = 20$)

Показатели	Пациенты без осложнений в группе I ($n = 24$)	Пациенты без осложнений в группе II ($n = 20$)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6 (24,8; 32,0)	31,3 (29,9; 32,1)	0,164
Длительность в ОРИТ, сут	1 (1; 2)	1 (1; 1,3)	0,728
Госпитализация, сут	8 (7; 9)	7 (7; 8)	0,206
ФМК исходные данные, мкмоль/л	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,5)	0,076
ФМК на 3-и сут, мкмоль/л	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,310
ФМК на 6-е сут, мкмоль/л	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,2; 0,3)	0,579
п-ГФМК исходные данные, мкмоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,2 (0,9; 1,8)	0,443
п-ГФМК на 3-и сут, мкмоль/л	1,4 (1,1; 1,7)	1,4 (1,1; 1,8)	0,786
п-ГФМК на 6-е сут, мкмоль/л	1,0 (0,8; 1,2)	1,1 (0,8; 1,3)	0,750
п-ГФУК исходные данные, мкмоль/л	0,3 (0,2; 0,5)	0,6 (0,3; 1,8)	0,005
п-ГФУК на 3-и сут, мкмоль/л	1,0 (0,4; 2,2)	0,8 (0,5; 1,2)	0,444
п-ГФУК на 6-е сут, мкмоль/л	0,4 (0,2; 1,0)	0,6 (0,4; 0,8)	0,451
Δ п-ГФУК 0–3-и сут, мкмоль/л	-0,7 (-2,0; -0,1)	0,1 (-0,5; 1,0)	0,005
Δ п-ГФУК 0–6-е сут, мкмоль/л	-0,2 (-0,8; 0,1)	0,2 (-0,3; 1,3)	0,002
Σ АММ исходные данные, мкмоль/л	1,5 (1,4; 2,0)	1,9 (1,6; 4,2)	0,020
Σ АММ на 3-и сут, мкмоль/л	2,8 (1,9; 4,5)	2,5 (2,1; 3,3)	0,423
Σ АММ на 6-е сут, мкмоль/л	1,5 (1,4; 2,4)	1,8 (1,6; 2,4)	0,517
$\Delta\Sigma$ АММ 0–3-и сут, мкмоль/л	-1,3 (-2,4; -0,4)	-0,3 (-1,6; 1,4)	0,018
$\Delta\Sigma$ АММ 0–6-е сут, мкмоль/л	-0,3 (-0,9; 0,2)	0,1 (-0,6; 2,4)	0,050
СРБ — исходные данные, мг/л	2,1 (1,1; 3,9)	3,6 (1,9; 6,5)	0,184
СРБ на 3-и сут, мг/л	46,4 (24,0; 114,3)	103,4 (89,6; 135,6)	0,003
СРБ на 6-е сут, мг/л	33,7 (21,8; 60,7)	51,6 (31,2; 73,5)	0,221

Пациенты с осложнениями в общей когорте отличались по длительности нахождения в ОРИТ и срокам госпитализации (табл. 3). Концентрация п-ГФУК в группе пациентов с осложнениями на 3-и и 6-е сут была достоверно выше, как и динамика в виде снижения ее уровня к 6-м сут, по сравнению с группой пациентов без осложнений. Уровень Σ АММ в группе пациентов с осложнениями также на 3-и и 6-е сут был достоверно выше, чем в группе пациентов без осложнений, и в динамике снижался быстрее (к 6-м сут на 70 % в группе с осложнениями и на 10 % в группе без осложнений). Достоверно отличались уровни С-реактивного белка (СРБ) на 3-и и 6-е сут (он был выше в группе пациентов с осложнениями), лимфоцитов и альбумина.

Микробиологическое обследование не входило в задачи данной работы, образцы биологического мате-

риала из разных локусов направлялись в лабораторию на исследование лечащими врачами по рутинным клиническим показаниям. Полученные данные отражены в историях болезни, они суммированы в табл. 4 и демонстрируют, что в контрольной группе пациентов спектр выделенных микроорганизмов был значительно шире.

Концентрации отдельных АММ и их сумма не имели различий между сравниваемыми группами ни на одном из исследуемых этапов (табл. 5). Однако в основной группе с модуляцией ММ отмечено достоверно большее снижение показателя п-ГФУК между исходным и послеоперационными значениями на 3-и и 6-е сут по сравнению с пациентами, где модуляция микробиоты не проводилась ($p = 0,016$ и $p = 0,005$ соответственно). Концентрация СРБ была также достоверно ниже на 3-и сут у пациентов основной группы ($p < 0,001$).

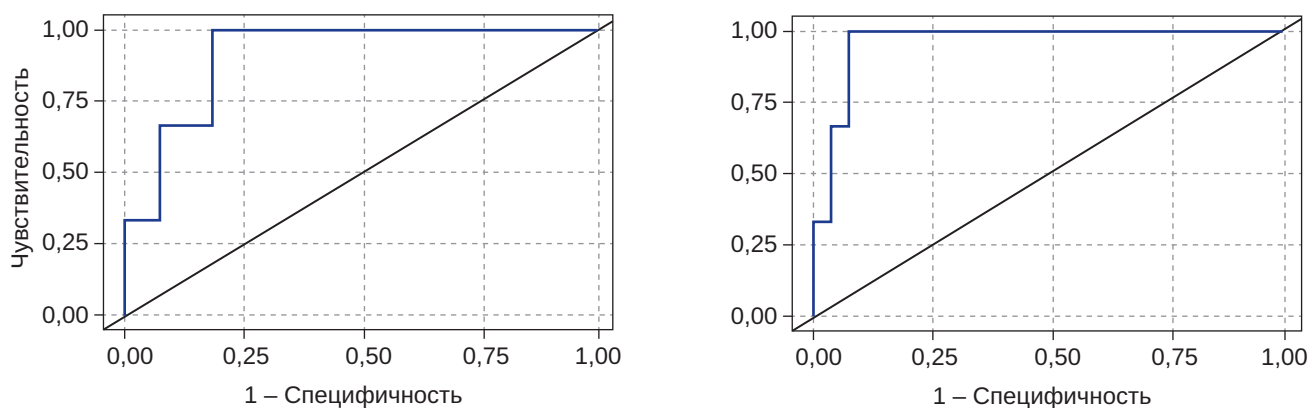


Рис. 2. ROC-кривые, построенные при использовании концентраций Σ АММ на 3-и сут и п-ГФУК на 6-е сут

Fig. 2. ROC curves constructed using Σ АММ concentrations on the 3rd day and p-HPAA concentrations on the 6th day

Таблица 8. Результаты ROC-анализа при использовании концентраций Σ АММ на 3-и сут и п-ГФУК на 6-е сут

Table 8. Results of ROC analysis using Σ АММ concentrations on the 3rd day and p-HPAA concentrations on the 6th day

Параметр	Σ АММ 3-и сутки	п-ГФУК 6-е сутки
Площадь под ROC-кривой	0,91	0,96
Стандартная ошибка	0,12	0,08
p	< 0,01	< 0,01
95% ДИ (нижняя граница)	0,688	0,810
95% ДИ (верхняя граница)	1,0	1,0
Пороговое значение, мкмоль/л	4,7	2,3
Чувствительность, %	100	100
Специфичность, %	81,5	92,6
Прогностическая ценность положительного результата, %	37,5	60,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	100,0	100,0
Отношение шансов	28,6	71,0

Осложненные пациенты из группы I с модуляцией ММ были исходно тяжелее по индексу коморбидности Чарльсона, что согласовывалось у них с более высокой концентрацией ФМК исходно ($p < 0,05$) и п-ГФУК (как исходно, так и в течение первых 6 сут после операции; $p < 0,05$), соответственно, пациенты с осложнениями этой группы лечились в ОРИТ дольше (табл. 6).

При сравнении пациентов без осложнений концентрации п-ГФУК и Σ АММ исходно в группе I были достоверно ниже и в последующем снижались быстрее, чем в группе II. Уровень СРБ на 3-и сут соответствовал динамике и уровням АММ, также был значительно ниже в группе пациентов без осложнений, которым проводилась модуляция ММ (табл. 7).

По данным результатов ROC-анализа (рис. 2) концентраций Σ АММ на 3-и сут и п-ГФУК на 6-е сут обнаружена высокая чувствительность (100 % в обоих случаях) и специфичность (81,5 % и 92,6 % соответственно) (табл. 8).

Выявлены достоверная обратная корреляционная связь между уровнем лимфоцитов на 6-е сут и Σ АММ на 3-и сут ($r = -0,654$), уровнем лимфоцитов на 6-е сут и ФМК на 3-и сут ($r = -0,698$) и сильная обратная корреляционная связь между уровнем лимфоцитов на 6-е сут и ФМК на 6-е сут ($r = -0,797$).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило выдвинутую гипотезу о том, что превентивная модуляция ММ с помощью антибиотиков-ингибиторов белкового синтеза в бактериальной клетке может служить одним из методов профилактики развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений после кардиохирургических операций. Предложенная схема модуляции ММ эффективна и оправдана, так как позволяет значительно снизить число послеоперационных пневмоний после операций на различных отделах аорты. При этом данная схема безопасна: нежелательных явлений при применении модуляции микробиоты не отмечено.

Кишечник служит жизненно важным иммунологическим органом, координирующим иммунные реакции и влияющим на отдаленные слизистые участки, особенно на слизистую оболочку дыхательных путей. Ось «кишечник–легкие» выступает в качестве основного пути, когда факторы кишечного (микробного) происхождения на молекулярном уровне вызывают острое повреждение легких через системный кровоток [21]. По данным литературы, частота развития послеоперационной дыхательной недостаточности при реконструктивных операциях на аорте составляет 11,2 %; пневмонии в структуре этого осложнения занимают 10,8 %, из которых 20 % являются причинами развития медиастинита, сепсиса и летальных исходов [22]. В свя-

зи с этим целенаправленная модуляция ММ может рассматриваться как одно из звеньев профилактики осложнений.

О целесообразности влияния на ММ и воспалительный ответ позволяют судить достоверные результаты, полученные в данной работе, а именно:

- Применение модуляции ММ позволило значительно повлиять на снижение концентрации п-ГФУК к 3-м и 6-м сут после операции, показателя СРБ на 3-и послеоперационные сутки по сравнению с пациентами, где модуляция ММ не проводилась, несмотря на то, что состояние пациентов с осложнениями из группы с модуляцией ММ было исходно тяжелее, что в свою очередь характеризовалось более высокими значениями индекса коморбидности Чарльсона, уровня п-ГФУК до и в течение первых 6 послеоперационных суток, более длительным нахождением в ОРИТ.
- Микробиологическая картина, зафиксированная у пациентов с осложнениями в группе II, где модуляции ММ не проводилась, была значительно более разнообразная во всех исследуемых локусах. При микробиологическом исследовании рост микроорганизмов получен не только из бронхоальвеолярного лаважа и крови, но и из раневого отделяемого и мочи. Оказалось, что при использовании метода модуляции ММ значительно суживается спектр определяемых микроорганизмов и более того уменьшается вероятность инфицирования различных локусов.

Известно, что доксициклин (антибиотик группы тетрациклинов), наряду с антибактериальными свойствами, демонстрирует плейотропные эффекты, включая противовоспалительные и антиоксидантные свойства [23], подавляет перепроизводство оксида азота, снижает активность матриксных металлопротеиназ, которые тесно связаны с неблагоприятным течением критических состояний, включая сепсис [24–26]. Результаты проведенных исследований [27–28] показывают, что доксициклин защищает ткани от повреждений и может быть использован для уменьшения дисфункции органов, связанных с ишемией и реперфузией.

Кларитромицин (полусинтетический антибиотик группы макролидов) подавляет синтез белков в микробной клетке, взаимодействуя с 50S-рибосомальной субъединицей бактерий, в основном действует бактериостатически, а также бактерицидно. В рандомизированном контролируемом исследовании [29] внутривенное введение кларитромицина сократило время разрешения вентилятор-ассоциированной пневмонии и снизило расходы на госпитализацию. Имеются данные, что кларитромицин может оказывать иммунорегулирующее лечение при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме. Авторы предполагают, что четырехдневный курс кларитромицина может ускорить восстановление экспрессии HLA-DR моноцитов к 10-му дню, что в свою

очередь может способствовать снижению рецидивов сепсиса [30].

Сильной стороной выполненного исследования является тот факт, что впервые в кардиохирургии проведена оценка влияния профилактики инфекционно-воспалительных осложнений с помощью превентивной модуляции микробиоты, которая позволила получить первые положительные результаты. Второе, в исследовании получила подтверждение прогностическая ценность определения уровня АММ на различных этапах периоперационного периода. Тот факт, что в обсуждаемой работе когорты больных с осложнениями в большинстве случаев представлена лишь локальными воспалительными процессами, хотя она и достоверно отличалась по ряду маркеров воспаления (СРБ, альбумин, лимфоциты), не повлияла на прогностическую способность некоторых АММ. Это подтверждает ценность и важность их определения в качестве факторов риска и показателей оценки степени тяжести органной дисфункции [16–17].

ФМК, п-ГФМК и п-ГФУК являются наиболее клинически значимыми АММ и определяются как сепсис-ассоциированные. При генерализации инфекции ММ ароматических аминокислот реализуется не только в кишечнике, но и в очагах воспаления, продукты метаболизма поступают в системный кровоток, что подтверждается повышением уровня циркулирующих сепсис-ассоциированных АММ в сыворотке крови [16].

По данным работ Белобородовой Н.В. и соавт., уровень п-ГФУК у пациентов с сепсисом равен 2,1 (1,7–7,0) мкмоль/л, в то время как у здоровых добровольцев он не превышает 0,5 мкмоль/л [17]. В данном исследовании уровень п-ГФУК у пациентов с осложнениями в общей когорте на 3-и сут составил в среднем 1,7 мкмоль/л, на 6-е — 1,3 мкмоль/л, а у пациентов без осложнений — 0,9 и 0,5 мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$). Можно предположить, что у пациентов с осложнениями исходно повышенные уровни п-ГФУК могут быть предиктором хронических воспалительных процессов. У пациентов с осложнениями из основной группы п-ГФУК достигал 0,7 мкмоль/л исходно и возрастал к 6-м сут до 2,0 мкмоль/л ($p = 0,014$), приближаясь к «септическому».

Пациенты без осложнений группы I, которым превентивно проводилась модуляция ММ, непосредственно перед операцией имели достоверно более низкий уровень п-ГФУК, чем пациенты группы II без модуляции ММ (0,3 и 0,6 мкмоль/л соответственно; $p < 0,01$).

По результатам опубликованной ранее работы [31], показатель Σ АММ у пациентов с сепсисом может достигать уровня 10 мкмоль/л и более. По нашим данным, уровень Σ АММ у пациентов с осложнениями в общей когорте был достоверно выше, чем в группе пациентов без осложнений. Исходное значение Σ АММ у пациентов без осложнений группы I, которым перед операцией была начата модуляция ММ, было ниже, чем у пациентов группы II (без модуляции).

Прогностическая значимость уровней Σ АММ на 3-и сут и п-ГФУК на 6-е сут была оценена как высокая (площади под кривой — 0,91 и 0,96 соответственно), обладала максимальной чувствительностью в 100% и высокой специфичностью (81,5 % и 92,6 % соответственно).

Об отрицательном воздействии нарушений ММ на адаптивный иммунитет можно судить по полученным данным о наличии обратной корреляции между уровнем ФМК, Σ АММ и числом лимфоцитов. Это вопрос активно обсуждается в литературе и требует отдельного изучения [21].

На предыдущем этапе в совместном пилотном исследовании [17] была установлена тесная связь нарушений метаболизма микробиоты с такими факторами риска развития периоперационных осложнений, как объем кровопотери, длительный период искусственного кровообращения и ишемии миокарда, что проявляется статистически значимым увеличением сывороточных АММ в группе пациентов с осложнениями уже через 6 ч после операции. В настоящей работе исследуемые группы I и II не имели между собой достоверных различий по немодифицируемым (возраст, пол) и модифицируемым (длительность искусственного кровообращения, ишемии миокарда, объем кровопотери) факторам риска. Длительность нахождения в ОРИТ и сроки госпитализации также не показали существенных различий. Все это позволило объективно и достоверно оценить влияние исследуемой профилактической модуляции ММ на развитие послеоперационных осложнений. Для более полного соответствия между группами по тяжести проведенных оперативных вмешательств в процессе анализа результатов пришлось исключить 4 пациентов из контрольной группы (описано в начале статьи), этот факт можно назвать слабой стороной данного исследования. Так, гибридные оперативные вмешательства и протезирование всей аорты являются наиболее опасными в плане возникновения изолированных торакоабдоминальных воспалительных осложнений, развития полиорганной дисфункции и сепсиса. Реконструктивные операции на аорте в комбинации с вмешательствами на клапанах и венечных сосудах сердца также представляют собой хирургию высокого риска по развитию послеоперационных осложнений, но в данной работе их число было не столь велико, что могло повлиять на интерпретацию результатов статистического анализа. Исследование планируется продолжить с включением еще более сложного контингента пациентов.

На сегодня изучение микробиома, его влияния на этиопатогенез сепсиса, роль разных групп антибиотиков в развитии или профилактике данных процессов [32] является одним из приоритетов исследований в борьбе за выживание пациентов в критических состояниях. Проведенное исследование подтверждает значимость этого направления и перспективность даль-

нейшего поиска способов коррекции ММ с целью улучшения результатов хирургического лечения в будущем.

Выводы

Нарушение метаболизма микробиоты, которое можно оценить по динамике концентрации клинически

значимых ароматических метаболитов в сыворотке, является важным фактором риска развития послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии. Профилактическое применение антибиотиков-ингибиторов синтеза микробного белка позволяет достоверно снизить степень дисфункции метаболизма микробиоты и частоту развития пневмоний в ранний послеоперационный период.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр

хирургии имени академика Б.В. Петровского», протокол № 7 от 15.04.2021 г.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Petrovsky Russian Research Center of Surgery (reference number: 7-15.04.2021).

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Mendeley Data по адресу <http://doi.org/10.17632/rms4p3pmjs.1>

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are openly available in repository Mendeley Data at <http://doi.org/10.17632/rms4p3pmjs.1>

ORCID авторов:

Грекова М.С. — 0000-0002-3010-2142

Белобородова Н.В. — 0000-0003-2328-1610

Паутова А.К. — 0000-0001-6470-0485

Гринь О.О. — 0000-0003-1773-1291

Кабанова Т.А. — 0000-0002-8667-9506

Дымова О.В. — 0000-0003-2008-6350

Еременко А.А. — 0000-0001-5809-8563

Бабаев М.А. — 0000-0002-4288-3791

Литература/References

- [1] Sarkar A., Yoo J.Y., Valeria Ozorio Dutra S., et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med.* 2021; 10(3): 459. DOI: 10.3390/jcm10030459
- [2] Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(12): 862–74. DOI: 10.1038/nri3552
- [3] van Vught L.A., Klein Klouwenberg P.M., Spitoni C., et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA.* 2016; 315(14): 1469–79. DOI: 10.1001/jama.2016.2691
- [4] Angele M.K., Wichmann M.W., Ayala A., et al. Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis. *Arch Surg.* 1997; 132(11): 1207–14. DOI: 10.1001/archsurg.1997.01430350057010
- [5] Zeng M.Y., Cisalpino D., Varadarajan S., et al. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. *Immunity.* 2016; 44(3): 647–58. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.006
- [6] Ohira H., Tsutsui W., Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24(7): 660–72. DOI: 10.5551/jat.RV17006
- [7] Jia Q., Li H., Zhou H., et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovasc Ther.* 2019; 2019: 5164298. DOI: 10.1155/2019/5164298

- [8] Lindholm E., Seljeflot I., Aune E., et al. Proinflammatory cytokines and complement activation in salvaged blood from abdominal aortic aneurism surgery and total hip replacement surgery. *Transfusion*. 2012; 52(8): 1761–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03528.x
- [9] Shukuzawa K., Ohki T., Maeda K., et al. Risk factors and treatment outcomes for stent graft infection after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2019; 70(1): 181–92. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.062
- [10] Chi M., Ma K., Wang J., et al. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *J Immunol Res*. 2021; 2021: 5516035. DOI: 10.1155/2021/5516035
- [11] Ma Xiaohan, Chen Xiao. Research Progress on the Relationship between Heart Failure and Intestinal Microflora in Traditional Chinese and Western Medicine. *MEDS Chinese Medicine*. 2023; 5: 108–14. DOI: 10.23977/medcm.2023.051016
- [12] Violi F., Castellani V., Menichelli D., et al. Gut barrier dysfunction and endotoxemia in heart failure: A dangerous connubium? *Am Heart J*. 2023; 264: 40–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2023.06.002
- [13] Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(5): 321–35. DOI: 10.1038/nri3430
- [14] Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(7): 397–411. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z
- [15] Chen P., Stärkel P., Turner J.R., et al. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2015; 61(3): 883–94. DOI: 10.1002/hep.27489
- [16] Chernevsкая E., Zuev E., Odintsova V., et al. Gut Microbiota as Early Predictor of Infectious Complications before Cardiac Surgery: A Prospective Pilot Study. *J Pers Med*. 2021; 11(11): 1113. DOI: 10.3390/jpm11111113
- [17] Beloborodova N., Pautova A., Grekova M., et al. Microbiota Metabolism Failure as a Risk Factor for Postoperative Complications after Aortic Prosthetics. *Biomedicines*. 2023; 11(5): 1335. DOI: 10.3390/biomedicines11051335
- [18] Черневская Е.А., Гецина М.Л., Черпаков Р.А. и др. Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой. *Общая реаниматология*. 2023; 19(6): 4–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-6-4-12 [Chernevsкая E.A., Getsina M.L., Cherpakov R.A., et al. Sepsis-Associated Metabolites and Their Biotransformation by Intestinal Microbiota. *General Reanimatology*. 2023; 19(6): 4–12 (In Russ)]
- [19] 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.: Медицинское информационное агентство, 2016. 176 с. [Gelfand B.R., et al. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines. 2016. 176 p. (In Russ)]
- [20] Паутова А.К., Бедова А.Ю., Саршор Ю.Н. и др. Определение ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал аналитической химии*. 2018; 73(2): 121–8. DOI: 10.7868/S0044450218020044 [Pautova A.K., Bedova A.Y., Sarshor Y.N., et al. Determination of aromatic microbial metabolites in blood serum by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry*. 2018; 73(2): 160–6 (In Russ)]
- [21] Ziaka M., Exadaktylos A. Gut-derived immune cells and the gut-lung axis in ARDS. *Crit Care*. 2024; 28(1): 220. DOI: 10.1186/s13054-024-05006-x
- [22] Еременко А.А., Зюляева Т.П. Проблема послеоперационной острой дыхательной недостаточности в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; (8): 5–11. DOI: 10.17116/hirurgia20190815 [Eremenko A.A., Zulyaeva T.P. Postoperative acute respiratory failure in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (8): 5–11 (In Russ)]
- [23] Cerisano G., Buonamici P., Valenti R., et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(3): 184–91. DOI: 10.1093/eurheartj/eh420
- [24] Clemens D.L., Duryee M.J., Hall J.H., et al. Relevance of the antioxidant properties of methotrexate and doxycycline to their treatment of cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2020; 205: 107413. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107413
- [25] Stechmiller J., Cowan L., Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs*. 2010; 11(4): 336–44. DOI: 10.1177/1099800409346333
- [26] Gomes J.R., Omar N.F., Neves J.D.S., et al. Doxycycline reduces the expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in the periodontal ligament of the rat incisor without altering the eruption process. *J Periodontol Res*. 2017; 52(3): 353–9. DOI: 10.1111/jre.12398
- [27] Sordi R., Bojko L., Oliveira F.R.M.B., et al. Doxycycline reduces liver and kidney injuries in a rat hemorrhagic shock model. *Intensive Care Med Exp*. 2024; 12(1): 2. DOI: 10.1186/s40635-023-00586-4
- [28] Kholmukhamedov A., Czerny C., Hu J., et al. Minocycline and doxycycline, but not tetracycline, mitigate liver and kidney injury after hemorrhagic shock/resuscitation. *Shock*. 2014; 42(3): 256–63. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000213
- [29] Giamaellos-Bourboulis E.J., Mylona V., Antonopoulou A., et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(4): 1111–8. DOI: 10.1093/jac/dkt475
- [30] Karakike E., Scicluna B.P., Roumpoutsou M., et al. Effect of intravenous clarithromycin in patients with sepsis, respiratory and multiple organ dysfunction syndrome: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2022; 26(1): 183. DOI: 10.1186/s13054-022-04055-4
- [31] Beloborodova N.V., Sarshor Y.N., Bedova A.Y., et al. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *Shock*. 2018; 50(3): 273–9. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064
- [32] De Backer D., Deutschman C.S., Hellman J., et al. Surviving Sepsis Campaign Research Priorities 2023. *Crit Care Med*. 2024; 52(2): 268–96. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006135