

## Состояние иммунитета и его влияние на частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце

Е. А. Партылова<sup>1</sup>, Ю. И. Петрищев<sup>1</sup>, И. В. Кудрявцев<sup>2</sup>, О. Г. Малкова<sup>1</sup>, А. Л. Левит<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Свердловская Областная Клиническая Больница №1,  
Россия, 62000, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины, Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России,  
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

## Immunity and Its Effect on the Incidence of Multiple Organ Failure in Patients after the Heart Surgery

Elena A. Partylova<sup>1</sup>, Yury I. Petrishchev<sup>1</sup>,  
Igor V. Kudryavtsev<sup>2</sup>, Olga G. Malkova<sup>1</sup>, Alexander L. Levit<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1 185 Volgogradskaya Str., 62000 Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Experimental Medicine Institute, I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
12 Academician Pavlova Str., 197376 Saint Petersburg, Russia

**Цель исследования** — выявить компоненты иммунитета, позволяющие предсказать развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце.

**Материал и методы.** В исследование включили 40 пациентов, оперированных в плановом порядке. Критерием включения служило наличие показаний для проведения кардиохирургического вмешательства. Критерием исключения — наличие у пациентов инфекционного эндокардита. До операции и через 24 часа исследовали общий анализ крови, с подсчетом количества лейкоцитов и лимфоцитов, фенотип иммунокомпетентных клеток с использованием моноклональных антител, а также проводили количественную оценку компонентов комплемента 3 и 4, и прокальцитонина. Всем паци-ентам проводили оценку полиорганной недостаточности (ПОН) с использованием шкалы SOFA.

**Результаты.** Результаты показали, что кардиохирургическое вмешательство приводило к развитию ПОН, статистически значимым разнонаправленным изменениям как в количественном, так и в качественном составе всех клеток иммунной системы, значимому изменению концентрации C3 и C4 компонентов каскада комплемента и плазменного содержания прокальцитонина. При проведении ROC анализа выявили, что относительное содержание моноцитов менее 7,1% от количества лейкоцитов так же, как и абсолютное содержание моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+ менее  $0,32 \times 10^9$ /л в дооперационном периоде, и концентрация C3 компонента комплемента менее 0,52 г/л также, как и максимальный балл SOFA в послеоперационном периоде являлись предикторами развития ПОН в послеоперационном периоде.

**Заключение.** Компоненты врожденного иммунитета позволяют раньше, чем шкала SOFA построить прогноз исхода операций на сердце.

**Ключевые слова:** моноциты; компоненты каскада комплемента; фенотип CD14+HLA-DR+; врожденный иммунитет; SOFA

**The purpose of the study** is to identify the components of immunity, which might predict the development of multiple organ failure in patients after heart surgery.

**Material and methods.** The study included 40 patients who were operated in cardiac surgery Department. The inclusion criteria were the presence of indications for cardiac surgery. The exclusion criteria were the presence of infective endocarditis in patients. Before the operation and after 24 hours we studied the blood level of leukocytes and lymphocytes. We analyzed the phenotype of immune cells using monoclonal antibodies, serum levels of procalcitonin and C3 and C4 complement components. All patients were evaluated for multiple organ dysfunction (MOD) using the SOFA scale.

**The results** showed that cardiac surgery leads to the development of MOD, statistically significant multi-directional changes in both quantitative and qualitative composition of all cells of the immune system,

### Адресс для корреспонденции:

Юрий Иванович Петрищев  
E-mail: jurpetr76@rambler.ru

### Correspondence to:

Yuri I. Petrishchev  
E-mail: jurpetr76@rambler.ru

significant changes in the level of C3 and C4 components of the cascade of complement and plasma level of pro-calcitonin. ROC analysis was revealed that the relative content of monocytes is less than 7.1% of the number of leukocytes as well as the absolute content of monocytes with the CD14 + HLA-DR + phenotype less than  $0.32 \times 10^9/l$  in the preoperative period, and the C3 level of the complement component less than 0.52 g/l, as well as the maximum SOFA score in the postoperative period, were the best predictors of MOD after the procedures.

**Conclusion.** The components of innate immunity make it possible to predict the complication of the cardiac surgery, earlier than the SOFA scale.

**Keywords:** Monocytes; components of the complement cascade; phenotype CD14 + HLA-DR +; innate immunity; SOFA

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-32-41

## Введение

Синдром полиорганной недостаточности (ПОН), хотя и был описан относительно недавно, выявлялся у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) в течение нескольких десятилетий. Это синдром, при котором более чем одна система органов выходит из строя. При этом отказ этих систем может быть и не связан с первоначальным повреждением или заболеванием, по причине которого пациент был помещен в ОРИТ. ПОН является основной причиной и смертности в современной практике интенсивной терапии. Патофизиология ПОН полностью не известна, но многие данные указывают на то, что во время первоначального повреждения инициируется цепь событий, которая приводит к активации нескольких эндогенных метаболических путей и развитию системной воспалительной реакции (СВР) и ПОН [1, 2]. Никакая терапия не оказалась полностью эффективной для модулирования этой воспалительной реакции, а также частоты и тяжести ПОН [3]. Возможно, самый важный механизм, лежащий в основе развития ПОН, это иммунная дисрегуляция [4, 5].

Система врожденного иммунитета является первым барьером на пути инфекционного агента при его проникновении в организм [6, 7]. Причем, если нейтрофилы, в основном, отвечают непосредственно за элиминацию патогена, то циркулирующие моноциты, тканевые макрофаги и дендритные клетки играют ключевую роль в запуске клеточных и гуморальных реакций приобретенного иммунитета. Эти две важнейшие популяции клеток обладают способностью не только поглощать и подвергать ограниченному протеолизу чужеродные частицы, но и осуществлять презентацию антигенов Т-лимфоцитам. Более того, активированные фагоцитирующие лейкоциты высвобождают широкий спектр провоспалительных медиаторов, к числу которых относятся различные цитокины, хемокины, производные арахидоновой кислоты, а также оксид азота и различные кислородные радикалы, обладающие мощными провоспа-

## Introduction

The syndrome of multiple organ dysfunction (MOD), though described relatively recently, has been identified in patients of intensive care units (ICU) for several decades. It is a syndrome where more than one organ system fails, at that, the failure of those systems might be not related to the initial injury or disease that was the reason for patient's admission to ICU. MOD is the main cause of morbidity and mortality in the contemporary intensive care practice. The pathophysiology of MOD has not been fully studied yet; however, quite a lot of data indicate that the initial injury initiates a chain of events leading to activation of several endogenous metabolic pathways and development of the systemic inflammatory response (SIR) and MOD [1, 2]. No therapy has proven to be fully effective to modulate this inflammatory response or incidence and severity of MOD [3]. The most important mechanism underlying MOD development might probably be immune dysregulation [4, 5].

The innate immunity system is the first barrier on the path of an infective agents at the time of its penetration into the body [6, 7]. Neutrophils are mostly responsible for direct elimination of a pathogen while circulating monocytes, tissue macrophages and dendritic cells play a key role in starting cellular and antibody response of acquired immunity. Those two most significant populations of cells feature the capability of not only absorbing foreign particles and subjecting them to limited proteolysis but performing presentation of antigens to T-lymphocytes. Moreover, activated phagocytizing leukocytes release a wide range of proinflammatory mediators among which there are various cytokines, chemokines, arachidonic acid derivatives as well as nitrogen oxide and different oxygen radicals possessing potent proinflammatory properties. This mechanism aimed at fast and efficient elimination of a pathogen from the body is capable of leading to the inflammatory response generalization and surrounding tissue damage due to a respiratory 'explosion', and to increased permeability of microvasculature vessels [8]. Release of inflammation mediators leads usually to activation of cellular and antibody mechanisms, the main pur-

лительными свойствами. Этот механизм, направленный на быструю и эффективную элиминацию патогена из организма, способен приводить к генерализации воспалительной реакции и повреждению окружающих тканей за счет респираторного «взрыва», а также к повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла [8]. Высвобождение медиаторов воспаления обычно приводит к активации клеточных и гуморальных механизмов, основной целью которых является ограничение воспалительной реакции [9]. Следствием данного процесса является угнетение функциональной активности клеток врожденного и приобретенного иммунитета, что сопровождается снижением эффективности элиминации патогенов и системными нарушениями в работе иммунной системы. Многофакторная иммунодепрессия совместно с СВР предопределяет формирование ПОН. Можно полагать, что тяжелая дисфункция иммунной системы депрессивной направленности оказывается не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, но во многом обеспечивает формирование и прогрессирование этого состояния, способного привести к развитию летального исхода [10–12].

В кардиохирургии предпринимаются единичные попытки использовать моноциты периферической крови больных для прогнозирования течения послеоперационного периода, поскольку изменение популяционного состава моноцитов после операции при отсутствии септических осложнений указывает на выраженность системного воспаления [13–15].

Для клинической оценки тяжести полиорганной недостаточности широко используется шкала SOFA, изначально разработанная для оценки пациентов с абдоминальным сепсисом. На сегодняшний день она хорошо себя зарекомендовала в качестве инструмента для построения прогноза течения послеоперационного периода и у кардиохирургических пациентов [16, 17]. Безусловно, между пациентами с сепсисом и пациентами после плановых кардиохирургических операций существует большая разница. Тем не менее, некоторые исследователи сепсиса считают, что все то, что происходит с пациентом во время операции на сердце, очень сильно напоминает то, что происходит с пациентом, страдающим сепсисом [18, 19]. Более того, они отмечают, что по мере накопления знаний, все больше внимания следует уделять именно исследованию иммунитета у кардиохирургических пациентов [20, 21].

Цель исследования — выявить компоненты иммунитета, позволяющие предсказать развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце.

pose of which comprises the limitation of the inflammatory responses [9]. The consequence of this process is suppressed functional activity of cells of the innate and acquired immunity, which is accompanied by a reduced efficacy of pathogen elimination and systemic disturbances in the immune system functioning. Multiple factors of immune suppression combined with SIR predisposes to the development of MOD. It can be assumed that severe immune system dysfunction of suppressive nature is not just an early and reliable symptom of developing MOD, but mainly supports development and progress of this condition that can lead to development of fatal outcome [10–12].

In cardiac surgery, sporadic attempts are made to use patients' peripheral blood for postoperative prognosis because an altered composition of monocyte population after a surgery in the absence of septic complications indicates systemic inflammation presentation [13–15].

For clinical assessment of MOD severity, SOFA scores are employed, which were originally developed for the evaluation of abdominal sepsis patients. Today, it is widely recognized as a tool for building a postoperative prognosis in cardiac surgery patients, too [16, 17]. There is, of course, a large difference between sepsis patients and patients after elective cardiac surgery. Nevertheless, some researchers of sepsis think that everything that happen to patients during a cardiac surgery is very much alike what happens to patients suffering from sepsis [18, 19]. Moreover, they note that as knowledge is accumulated more attention should be paid specifically to investigation of immunity in cardiac surgery patients [20, 21].

Purpose of the study. To identify immunity components allowing predicting development of multiple organ failure in patients after heart surgery.

## Materials and Methods

Every year the cardiac surgery clinic of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 performs about 1500 heart surgeries. The study included 40 patients operated electively in the Heart and Vessels Center during the period of September to November 2016. The criterion for inclusion into the study was the presence of indications for cardiac surgical intervention. The exclusion criterion was the presence of infective endocarditis in patients.

The anesthetic support (combined anesthesia: Fentanyl 10 mg/kg/hr., Midazolam 0.03–0.1 mg/kg/hr., Rocuronium 0.3–0.6 mg/kg/hr., isoflurane MAC 1.05–1.28%) and normothermic cardiopulmonary bypass (apparatus «Stockert 5», membrane oxygenators, perfusion flow rate 2.5 l/min/m<sup>2</sup> of body area and hypothermic pharmaco-blood cardioplegia at 10°C) was carried out following the methodology employed in the clinic. No complications related to the surgery, anesthesia or cardiopulmonary bypass were noted.

Peripheral blood analysis was done before and 24 hours after surgery. In all patients, peripheral vein blood

## Материал и методы

Ежегодно в кардиохирургической клинике Свердловской областной клинической больницы № 1 выполняется порядка 1500 операций на сердце. В исследование включили 40 пациентов, оперированных в центре «Сердце и Сосуды» в плановом порядке в период с сентября по ноябрь месяц 2016 года. Критерием включения в исследование служило наличие показаний для проведения кардиохирургического вмешательства. Критерием исключения из исследования — наличие у пациентов инфекционного эндокардита.

Анестезиологическое пособие (комбинированная анестезия: фентанил 10 мкг/кг/час, мидазолам 0,03–0,1 мкг/кг/час, рокуроний 0,3–0,6 мг/кг/час, изофлюран (МАК 1,05–1,28%) и нормотермическое искусственное кровообращение (аппарат «Stockert 5», мембранные оксигенаторы, объемная скорость перфузии 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> площади тела и холоддовая фармако-кровяная кардиоплегия температурой 10°C) проводили по принятой в клинике методике. Осложнений, связанных с операцией, анестезией и искусственным кровообращением не отметили.

Исследование периферической крови проводили до операции и через 24 часа после операции. У всех пациентов из периферической вены осуществляли забор крови в вакуумные пробирки с добавлением КЗЭДТА и ускорителя свертывания (тромбин) для получения сыворотки. Исследования выполняли в день забора крови. Общий анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и лимфоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе ACT 5 diff (Beckman Coulter, США).

Изучение фенотипа иммунокомпетентных клеток проводили на проточном лазерном цитометре Navius (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител Beckmann Coulter. Для исследования популяции моноцитов использовали моноклональные антитела CD14, HLA-DR.

Компоненты комплимента 3 (C3) и 4 (C4) оценивали количественно иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови с использованием анализатора Beckman Coulter серии AU.

Прокальцитонин оценивали с использованием оригинальных реагентов и расходных материалов на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecsys 2010» (Roche).

Помимо лабораторных исследований, проводили ежедневную оценку ПОН по шкале SOFA на протяжении всего периода нахождения пациентов в ОРИТ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием приложения для Excel AtteStat и лицензионной программы Statistica 6. Данные анализировали на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова. Сравнительный анализ количественных признаков выполнили с помощью критериев Фишера–Питмана, Манна–Уитни и Уилкоксона. Нормального распределения признаков не наблюдали, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Непараметрические количественные признаки и признаки с малым количеством наблюдений ( $n < 30$ ) привели в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для всех

was sampled into vacuum tubes containing K3EDTA and clotting accelerator (thrombin) to obtain serum. Tests were carried out on the day of blood sampling. Total blood count including leukocytes and lymphocytes was performed using automatic hematological analyzer ACT 5 diff (Beckman Coulter, USA).

Phenotyping of immune competent cells was carried out with the help of flow laser cytometer Navius (Beckman Coulter, USA) using Beckmann Coulter monoclonal antibodies. To analyze the monocyte population, monoclonal antibodies CD14, HLA-DR were used.

Complement components 3 (C3) and 4 (C4) were assayed by immunoturbidimetry in blood serum using AU series Beckman Coulter analyzer.

Procalcitonin was assayed using original reagents and consumables by electrochemiluminescence with the help of analyzer «Elecsys 2010» (Roche).

In addition to laboratory tests, MOD was assessed according to SOFA on a daily basis during the whole period for which patients stayed in ICU.

Statistical processing of data obtained was carried out using AtteStat application for Excel and licensed software Statistica 6. Data were analyzed for distribution normality using the Kolmogorov test. Comparative analysis of quantitative attributes was performed with the help of Fisher–Pitman, Mann–Whitney and Wilcoxon tests. As normal distribution of parameters was not observed, non-parametric statistics methods were applied. Non-parametric quantitative attributes and attributes with a small number of observations ( $n < 30$ ) were presented as a median and interquartile interval (in brackets). For all statistical criteria, type 1 error was adopted equal to 0.05. Null hypothesis (absence of difference) was discarded if probability ( $P$ ) did not exceed type 1 error. A hypothesis was regarded significant at  $P < 0.05$ .

## Results and Discussion

The study included 20 men and 20 women. The age of patients was equal to 61.5 years (26; 79). Euro SCORE II was 2.35% (0.4; 13.3). The types of surgical intervention are presented in table 1. The duration of cardiopulmonary bypass amounted to 102.5 minutes (0; 190). The ICU period lasted for 2 days (1; 26). The mortality in ICU was consistent with the intrahospital mortality and was equal to 5% (2 patients).

Analysis of hematological parameters have shown that the absolute content of leukocytes circulating in peripheral blood increased statistically significantly ( $P < 0.001$ ) after an operation from  $5.3 \times 10^9/l$  (1.7; 11) to  $14 \times 10^9/l$  (4; 35).

The absolute content of lymphocytes in peripheral blood reliably did not change while their relative content in the composition of the total leukocyte count after an operation significantly decreased compared to the baseline value more than three-fold ( $P < 0.001$ ): from 30.85% (12; 47.7) to 9.45% (3.4; 44.7). The concentration of monocytes significantly increased after an operation from  $0.78 \times 10^9/l$  (0.16; 1.62) to  $1.65 \times 10^9/l$  (0.27; 4.8) ( $P < 0.001$ ). Investigation of the content of circulating neutrophilic granulocytes have shown a significant increase of

**Таблица 1. Характеристика видов оперативного вмешательства.**  
**Table 1. Characteristics of modes of surgery.**

Modes of surgery	Number of patients
Myocardial revascularization off pump	1
Myocardial revascularization on pump	9
Myocardial revascularization with simultaneous valve correction	10
Valve correction	15
Intervention on the ascending aorta	5

**Примечание.** Modes of surgery — объем оперативного вмешательства; number of patients — число пациентов; myocardial revascularization — реваскуляризация миокарда; off pump — без искусственного кровообращения; on pump — с искусственным кровообращением; with simultaneous valve correction — с одновременной клапанной коррекцией; intervention on the ascending aorta — вмешательство на восходящей аорте.

статистических критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевую гипотезу (отсутствие различий) отвергали, если вероятность ( $p$ ) не превышала ошибку первого рода. Гипотезу рассматривали как значимую при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследование включили 20 мужчин и 20 женщин. Возраст пациентов составил 61,5 (26; 79) года. Euro SCORE II — 2,35 % (0,4; 13,3). Виды оперативного вмешательства представили в табл. 1. Продолжительность искусственного кровообращения составила 102,5 минуты (0; 190). Продолжительность нахождения в ОРИТ составила 2 суток (1; 26). Реанимационная летальность равнялась госпитальной летальности и составила 5 % (2 пациента).

Анализ гематологических показателей показал, что абсолютное содержание лейкоцитов, циркулирующих в периферической крови, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) увеличивалось после операции с  $5,3 \times 10^9/\text{л}$  (1,7; 11) до  $14 \times 10^9/\text{л}$  (4; 35).

Абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови достоверно не изменялось, тогда как их относительное содержание в составе общей лейкоцитарной фракции после операции достоверно снижалось по сравнению с исходным значением более чем в три раза ( $p < 0,001$ ) — с 30,85% (12; 47,7) до 9,45% (3,4; 44,7). Концентрация моноцитов достоверно увеличивалась после операции с  $0,78 \times 10^9/\text{л}$  (0,16; 1,62) до  $1,65 \times 10^9/\text{л}$  (0,27; 4,8) ( $p < 0,001$ ). Исследование содержания циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов показало существенное увеличение клеток данной фракции как в относительных (с 52,55% (34,2; 77,2) до 76,7% (39,5; 88) при  $p < 0,001$ ), так и в абсолютных (с  $2,75 \times 10^9/\text{л}$  (0,79; 6,75) до  $9,95 \times 10^9/\text{л}$  (1,96; 29) при  $p < 0,001$ ) величинах в раннем послеоперационном периоде. Относительное содержание других популяций гранулоцитов — эозинофилов и базофилов — достоверно снижалось после проведения операции (с 2,3% (0; 7,2) до 1,0% (0; 6) при  $p < 0,001$  и с 0,2% (0,0; 0,7) до 0,1% (0,0; 0,06) при  $p = 0,001$ ). Достоверных изменений в абсолютном содер-

cells of this fraction in relative (from 52.55% (34.2; 77.2) to 76.7% (39.5; 88) at  $P < 0.001$ ), and absolute (from  $2.75 \times 10^9/\text{l}$  (0.79; 6.75) to  $9.95 \times 10^9/\text{l}$  (1.96; 29) at  $P < 0.001$ ) values during the early postoperative period. The relative content of other populations of granulocytes — eosinophils and basophils — significantly decreased after surgery (from 2.3% (0; 7.2) to 1.0% (0; 6) at  $P < 0.001$  and from 0.2% (0.0; 0.7) to 0.1% (0.0; 0.06) at  $P = 0.001$ ). No significant changes in the absolute content of those cells in the patients' peripheral blood were noted.

Hence, the level of leukocytes in postoperative patients increased through neutrophilic granulocytes and monocytes while the content of other populations of leukocytes almost did not change.

Among the humoral factors of innate immunity, the complement cascade components occupy a special place because its key components perform a wide range of defensive functions linked to pathogen opsonization, activation and attraction of phagocytizing cells to penetrating pathogen, formation of non-regulated ion channels in the membranes of target cells. C3 and C4 components are involved if the formation of C-envelopes of the classical and alternative pathways of complement activation while products of limited proteolysis of C3 are most potent opsonins (C3b and its derivatives) and chemoattractants (anaphylotoxin C3a) for neutrophils and monocytes. Moreover, C3 and C4 represent reactants of acute phase of inflammation and, like procalcitonin, are convenient markers for assessment of the level of inflammatory responses in the body. In our study, C3 concentration significantly ( $P < 0.001$ ) decreased from 1.1 (0.34; 1.43) to 1.02 (0.33; 1.33) g/l during the postoperative period. A similar dynamics was also observed for C4 complement cascade component when after surgery its concentration ( $P < 0.001$ ) decreased from 0.3 (0.11; 0.47) to 0.27 (0.08; 0.41) g/l. In case of procalcitonin, opposite dynamics was found: after an operative intervention, concentration of this protein in blood significantly increased from 0.032 (0.02; 0.142) to 1.0465 (0.176; 95.35) ng/ml ( $P < 0.001$ ).

The results of immunological tests are presented in table 2.

**Dynamics of the main populations of lymphocytes in the peripheral blood.** During the post-

**Таблица 2. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов.**  
**Table 2. Dynamic of changes of lymphocyte subpopulation composition.**

Parameters	Values of parameters at the study stages		P	Normal values
	Before surgery	After surgery		
CD3+, %	78,5 (32; 89)	70,5 (21; 93)	<0,001	61–85
CD3+, ×10 <sup>9</sup> /л	1,16 (0,43; 2,5)	0,92 (0,24; 3,6)	0,074	0,95–2,08
CD19+, %	9,5 (2; 56)	16,5 (1; 65)	<0,001	7–17
CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,14 (0,03; 0,89)	0,19 (0,017; 2,2)	0,003	0,11–0,38
CD3+CD4+, %	47,5 (17; 71)	41,5 (15; 68)	0,009	35–55
CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,695 (0,1; 1,79)	0,58 (0,12; 2,2)	0,247	0,58–1,34
CD3+CD8+, %	26 (7; 69)	24 (3; 47)	0,015	19–35
CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,365 (0,11; 1,1)	0,275 (0,045; 1,31)	0,324	0,37–0,97
Ratio of CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,9 (0,25; 7,1)	1,65 (0,85; 5,66)	0,756	1,5–2,6
CD3-CD16+CD56+, %	8,5 (1; 28)	9,5 (1; 28)	0,460	8–18
CD3-CD16+CD56+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,12 (0,01; 0,58)	0,1675 (0,014; 0,6)	0,641	0,12–0,4
CD3+16+56+, %	1,65 (0,1; 17,8)	1,25 (0,1; 12,2)	0,600	0–6
CD3+16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,022 (0,001; 0,2)	0,0175 (0,0017; 0,95)	0,234	0,07–0,17

**Примечание.** Для табл. 1, 2: parameters — показатели; values of... at the study stages — значения... на стадиях исследования; before/after — до/после; surgery — операции; normal values — норма.

жании этих клеток в периферической крови больных не отметили.

Таким образом, увеличение уровня лейкоцитов у больных после операции происходило за счет нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, тогда как содержание остальных популяций лейкоцитов практически не изменялось.

Среди гуморальных факторов врожденного иммунитета компоненты каскада комплемента занимают особое место, так как его ключевые компоненты выполняют широкий спектр защитных функций, связанных с опсонизацией патогена, активацией и привлечением фагоцитирующих клеток в очаг его проникновения, а также формированием нерегулируемых ионных каналов в мембранах клеток-мишеней. Компоненты С3 и С4 принимают участие в формировании С-конвертах классического и альтернативного путей активации комплемента, а продукты ограниченного протеолиза С3 являются мощнейшими опсонинами (С3b и его производные) и хемотаксантами (анафилотоксин С3a) для нейтрофилов и моноцитов. Более того, С3 и С4 относятся в реактантам острой фазы воспаления и, подобно прокальцитонину, являются весьма удобными маркерами для оценки уровня воспалительных реакций, протекающих в организме. В нашем исследовании в послеоперационном периоде концентрация С3 статистически значимо ( $p < 0,001$ ) снижалась с 1,1 (0,34; 1,43) до 1,02 (0,33; 1,33) г/л. Сходную динамику отметили и для С4 компонента каскада комплемента, когда после операции его концентрация ( $p < 0,001$ ) снижалась с 0,3 (0,11; 0,47) до 0,27 (0,08; 0,41) г/л. Обнаружили также обратную динамику прокальцитонина: после операционного вмешательства концентрация этого белка в крови статистически значимо возрастала с 0,032 (0,02; 0,142) до 1,0465 (0,176; 95,35) нг/мл ( $p < 0,001$ ).

operative period, there was a statistically significant decrease of the relative content of T-lymphocytes as percent of the quantity of lymphocytes versus the preoperative level without statistically significant change in their absolute value. Significant changes were observed during analysis of CD19+ B-lymphocytes playing a leading role in the realization of antibody defense responses of acquired immunity. During the postoperative period, a statistically significant increase of both the relative and absolute content of B cells were observed. Analysis of the quantity of NK (Natural Killer) of CD3-CD56+ phenotype — the third main population of peripheral blood lymphocytes — did not reveal any differences between the preoperative and postoperative values.

**Dynamics of the main subpopulations of peripheral blood T-lymphocytes — T-helpers.** On the basis of CD4 and CD8 expression, T-helpers of CD3+CD4+ phenotype and cytotoxic T-lymphocytes of CD3+CD8+ phenotype were quantified. Cells of the first population possess a leading role in the regulation of functional activity of lymphocytes and leukocytes involved in defense response. It has been shown that the relative content of T-helpers decreased ( $P = 0.009$ ) after the surgery while no significant differences in their blood concentration in patients before and after surgery were found, though concentrations varied within a wide range. In case of quantitative assessment of the dynamics of cytotoxic T-lymphocytes of phenotype CD3+CD8+, similar tendencies were noted: the postoperative percentage of those cells was somewhat lower vs. pre-surgery ( $P = 0.015$ ), but significant difference in their relative content was absent. Significant changes in CD4/CD8 ratio, which is referred to as 'immunoregulatory index', have been not observed either. Analysis of CD3+CD56+ NK did not reveal any differences in any study stage.

The above differences have allowed to suppose presence of changes in the subpopulation and phe-

Результаты иммунологических исследований привели в табл. 2.

**Динамика основных популяций лимфоцитов периферической крови.** В послеоперационном периоде наблюдали статистически значимое снижение относительного содержания Т-лимфоцитов в процентном отношении к количеству лимфоцитов по сравнению с дооперационным уровнем без статистически значимого изменения их абсолютного значения. Существенные изменения отметили при анализе CD19+ В-лимфоцитов, играющих ведущую роль в реализации гуморальных защитных реакций приобретенного иммунитета. Так, в послеоперационном периоде наблюдали статистически значимое увеличение как относительного, так и абсолютного содержания лимфоцитов этой популяции. Анализ количества NK (Natural Killer) с фенотипом CD3–CD56+ — третьей основной популяции лимфоцитов периферической крови, не выявил достоверных различий между показателями, полученными до и после операции.

**Динамика основных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови — Т-хелперы.** На основании экспрессии CD4 и CD8 выявили Т-хелперы с фенотипом CD3+CD4+ и цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD3+CD8+. Клеткам первой популяции принадлежит ведущая роль в регуляции функциональной активности лимфоцитов и лейкоцитов, принимающих участие в реализации защитных реакций. Так, показали, что относительное содержание Т-хелперов снижалось ( $p=0,009$ ) после операции, тогда как их концентрация в крови у больных до и после операции хоть и варьировала в широких пределах, но достоверно не различалась. В случае количественной оценки динамики цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ отметили сходные тенденции: процентное содержание этих клеток было несколько снижено ( $p=0,015$ ) после операции, но достоверных отличий в их относительном содержании не отметили. Достоверных изменений соотношения CD4/CD8, которое в литературе обозначалось как «иммунорегуляторный индекс», также не отметили. Анализ NK с фенотипом CD3+CD56+ не выявил достоверных различий на этапах исследования.

Приведенные выше результаты позволили предположить наличие изменений в субпопуляционном и фенотипическом составе моноцитов и нейтрофилов. Так, с использованием антител против CD14 и HLA-DR провели анализ степени зрелости моноцитов (табл. 3). Показали, что в рамках общей популяции моноцитов периферической крови, выявленных на основании морфологических критериев (относительный размер и уровень гранулярности цитоплазмы), относительное содержание зрелых

notype composition of monocytes and neutrophils. So, with the help of CD14 and HLA-DR antibodies, monocyte maturity was analyzed (table 3), which showed that within the total population of peripheral blood monocytes identified based on morphological criteria (the relative size and granularity of cytoplasm), the relative content of mature monocytes of phenotype CD14+HLA-DR+ decreased after surgery from 94.20% (56.50; 98.85) to 90.80% (28.5; 99) at  $P=0.004$ ; however, the absolute content of cells of that type increased from  $0.67 \times 10^9/l$  (0.15; 1.5) to  $1.54 \times 10^9/l$  (0.04; 4.3). During the postoperative period, there was no dynamics in the relative content of 'activated' neutrophils of CD24+CD64+ phenotype as percentage of the total count of neutrophils versus the preoperative level; however, their absolute value increased significantly. Thus, it could be concluded that the quantity of 'activated' neutrophils of phenotype CD24+CD64+ were changed non-proportionally to the total count of neutrophils. There were no significant changes in the functional activity of phagocytizing cells in peripheral blood (monocytes and neutrophils), based on evaluation of the capability of cells to produce active oxygen species.

MOD severity analysis has shown that during the first 24 hrs. in ICU, the SOFA score value in patients was equal to 7 (2;16), with the maximum of 7 (2;19). In the survived patients, significantly lower SOFA score values were observed during the first 24 hrs. ( $P=0.018$ ) and when evaluating the maximum score value ( $P=0.015$ ). The dynamics of MOD changes is shown on figure 1.

Findings of the study have demonstrated that cardiac surgery is accompanied by the development of MOD and significant, multidirectional quantitative and qualitative changes of the immune system cells and humoral parameters of innate immunity. However, we have failed to establish relation between the immunity changes detected and MOD development based on the obtained clinical data that warrants further studies.

Both monocytes and complement cascade are part of the innate immunity, which principle of action is based on recognition of molecular patterns common for different pathogens. Hence, the innate immunity does not feature high specificity typical for the acquired immunity. Innate immunity factors are coded by germline genes and do not change during the life, its receptors are evolutionally preserved. In contrast to the acquired immunity that requires a few days to start functioning, the innate immunity begins acting almost instantly after impact of a damaging factors, which is testified by other findings [22].

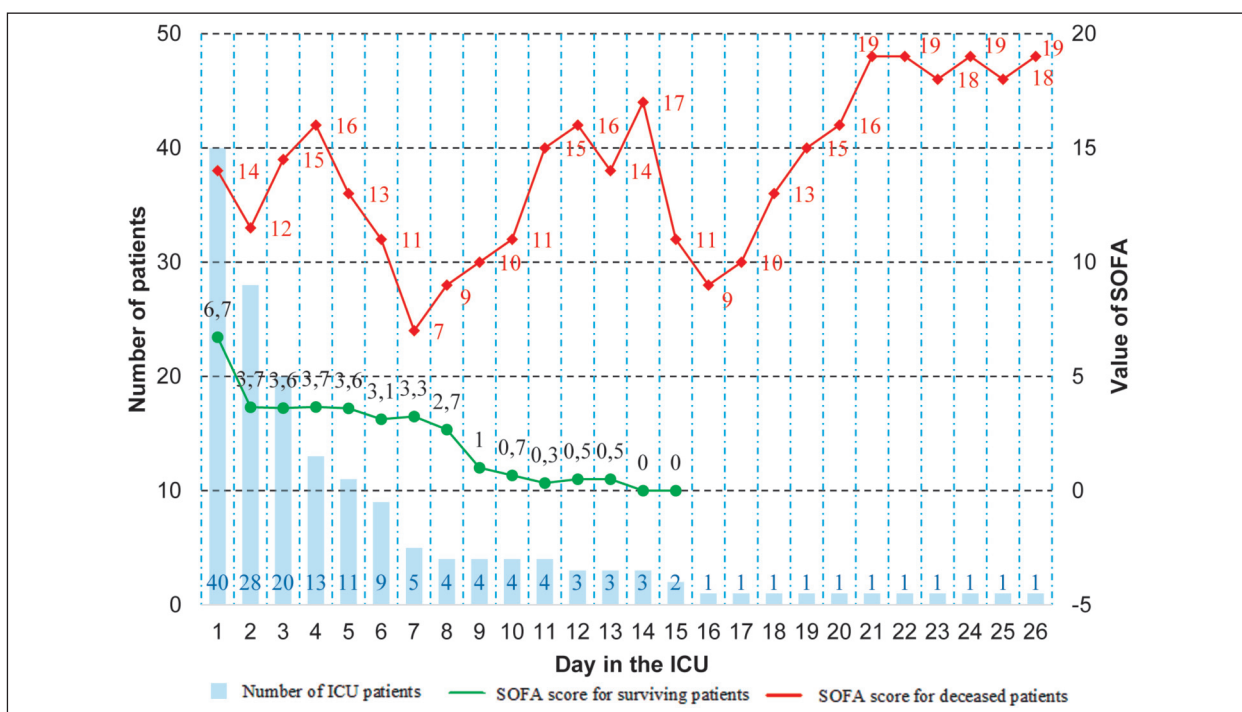
C3 complement component is an acute phase reactant [23] and might be presumably promising in terms of diagnostics, which has been proven in our study.

Decrease of peripheral blood monocytes represents, in our opinion, a manifestation of immune

**Таблица 3. Динамика содержания моноцитов и нейтрофилов.**  
**Table 3. Dynamic of changes of the level of monocytes and neutrophils.**

Parameters	Values of parameters at the study stages		P	Normal values
	Before surgery	After surgery		
Monocytes, (CD14+HLA-DR+) %	94,195 (56,5; 98,85)	90,8 (28,5; 99)	<0,01	90–100
Monocytes, (CD14+HLA-DR+) $\times 10^9/l$	0,67 (0,15; 1,5)	1,54 (0,038; 4,3)	<0,001	
Neutrophils, (CD24+CD64+) %	3,33 (0,64; 26,5)	2,09 (0,69; 30,08)	0,6	
Neutrophils, (CD24+CD64+) $\times 10^9/l$	0,0855 (0,023; 1,44)	0,25 (0,054; 8,9)	<0,001	
Phagocytosis Indicators				
Production of reactive oxygen species	22,335 (4,58; 72,28)	21,9 (5,91; 100)	0,4	80–100

**Примечание.** Phagocytosis Indicators — показатели фагоцитоза; production of reactive oxygen species — продукция активных форм кислорода.



#### Динамика изменений ПОИ по шкале SOFA.

#### Dynamics changes of MOD on the SOFA scale.

**Примечание.** SOFA score — балл по шкале SOFA; for surviving/deceased patients — у выживших/умерших пациентов; number of patients — число пациентов; day in the ICU — суток в ОРИТ; value of — значение.

моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+ после операции снижается с 94,20% (56,50; 98,85) до 90,80% (28,5; 99) при  $p=0,004$ . Однако абсолютное содержание клеток данного фенотипа увеличивалось с  $0,67 \times 10^9/l$  (0,15; 1,5) до  $1,54 \times 10^9/l$  (0,04; 4,3). В послеоперационном периоде не наблюдали динамики относительного содержания «активированных» нейтрофилов с фенотипом CD24+CD64+ в процентном отношении к общему количеству нейтрофилов по сравнению с дооперационным уровнем. При этом их абсолютное значение статистически значимо увеличилось. Таким образом, можно заключить, что количество «активированных» нейтрофилов с фенотипом CD24+CD64+ изменялось не пропорционально общему количеству нейтрофилов. Существенных изменений в функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови (моноцитов и

suppression in response to an operative injury, and this is supported by literature [24].

Immune suppression after cardiac surgery leads to MOD development and adverse outcome of treatment [25], which is proven by our study.

In case of sepsis, immune suppression is observed for a long period of time and affects long-term surviving; however, intervention into the immune system has not yet led to improvement of the outcome of treatment [26]. In cardiosurgical patients, immunity can be 'treated' not only by interfering with the immune system functioning [27], but also by improving the pre-existent perioperative defense mechanisms [28, 29] that should be a reason for future investigations.

## Conclusion

Latent defects of the innate immunity in the patients, which manifested in a relative deficiency



нейтрофилов), основанной на оценке способности клеток к продукции активных форм кислорода, не отметили.

Анализ выраженности ПОН показал, что в первые сутки нахождения пациентов в ОРИТ балл по шкале SOFA составил 7 (2; 16), максимальный — 7 (2; 19). При этом у выживших пациентов наблюдали статистически значимо меньший балл по шкале SOFA как в первые сутки ( $p=0,018$ ), так и его максимальное значение ( $p=0,015$ ). Динамику изменений ПОН представили на рисунке.

Результаты исследования показали, что операция на сердце сопровождается развитием полиорганной недостаточности и статистически значимыми разнонаправленными изменениями как в количественном, так и в качественном составе всех клеток иммунной системы, и некоторых гуморальных иммунных факторов. Однако связи между выявленными изменениями иммунитета и развитием ПОН на представленном материале нам выявить не удалось, что требует дальнейшего изучения.

Как моноциты, так и каскад комплемента относятся к врожденному иммунитету, принцип действия которого основан на «узнавании» типичных молекулярных структур, общих для различных патогенов. Таким образом, врожденный иммунитет не обладает высокой специфичностью, характерной для приобретенного иммунитета. Факторы врожденного иммунитета кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни, его рецепторы эволюционно законсервированы. В отличие от приобретенного иммунитета, для начала функционирования которого требуется несколько дней, врожденный иммунитет начинает работать практически сразу после воздействия повреждающего фактора, о чем свидетельствуют результаты исследований других авторов [22].

S3 компонент каскада комплемента также относится к реактантам острой фазы воспаления [23] и, вероятно, может представлять инте-

#### Литература

1. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбаш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (6): 48–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
2. Mizock B.A. The Multiple Organ Dysfunction Syndrom. *Disease-a-month*. 55 (8): 476-526 September 2009. DOI: 10.1016 / j. disamonth.2009.04.002.
3. Федерякин Д.В., Гончарук А.В., Анохин А.В., Дж'Арах Мунсер Д.О. Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
4. Bone R.C. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15; 125: 680–687.
5. Munford R. S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb; 163 (2): 316–321. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2007102.
6. Venet F., Lepape A., Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU – from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 231. DOI: 10.1186/cc10333.

of some of its specific components, might affect development of MOD and, ultimately, the disease outcome.

**Conflict of interest.** The authors assure of absence of a conflict of interest.

**Funding.** The study was carried out without involvement of sponsors.

рес с диагностической точки зрения, что нашло подтверждение в нашем исследовании.

Снижение уровня моноцитов в периферической крови является, по нашему мнению, проявлением иммуносупрессии в ответ на оперативную травму, что подтверждается литературными данными [24].

Иммуносупрессия после операций на сердце приводит к развитию ПОН и неблагоприятному исходу лечения [25], что подтверждается нашим исследованием.

При сепсисе иммуносупрессия наблюдается в течение продолжительного времени и влияет на выживаемость в отдаленном периоде, но вмешательство в иммунную систему пока не привело к улучшению результатов лечения [26]. Иммунитет у кардиохирургических пациентов можно «лечить», не только вмешиваясь в работу иммунной системы [27], но и улучшая уже существующие методики проведения периоперативной защиты [28, 29], что должно явиться поводом для будущих исследований.

#### Заключение

По всей видимости, у исследованных нами пациентов, скрытые дефекты врожденного иммунитета, проявившиеся относительным дефицитом некоторых его конкретных компонентов, могут влиять на развитие ПОН и, в конечном счете, на исход заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без привлечения спонсоров.

#### References

1. Ponasenko A.V., Sinitzky M.Y., Khutoraya M.V., Barabash O.L. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (6): 48–59. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
2. Mizock B.A. The Multiple Organ Dysfunction Syndrom. *Disease-a-month*. 55 (8): 476-526 September 2009. DOI: 10.1016 / j. disamonth.2009.04.002.
3. Federyakin D.V., Goncharuk A.V., Anokhin A.V., Dj'Arah Munser D.O. Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 4–11. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
4. Bone R.C. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15; 125: 680–687.
5. Munford R. S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb; 163 (2): 316–321. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2007102.
6. Venet F., Lepape A., Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU – from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 231. DOI: 10.1186/cc10333.

7. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: A new skin for the old ceremony. *Mol. Med.* 2008. Jan-Feb; 14 (1–2): 64–78. DOI: 10.2119/2007-00102.Monneret.
8. Hoessel L.M., Neff T.A., Neff S.B., Younger J.G., Olle E.W., Gao H., Pianko M.J., Bernacki K.D., Sarma J.V., Ward P.A. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock.* 2005 Jul; 24 (1): 40–47.
9. Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009 Jan; 101 (1): 36–47.
10. Monneret G., Lepape A., Voirin N., Bohé J., Venet F., Debard A.L., Thizy H., Bienvenu J., Gueyffier F., Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Aug; 32 (8): 1175–1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8.
11. Nierhaus A., Montag B., Timmler N., Frings D.P., Gutensohn K., Jung R., Schneider C.G., Pothmann W., Brassel A.K., Schulte A., Esch J. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Apr; 29 (4): 646–651. DOI: 10.1007/s00134-003-1666-6.
12. Danikas D.D., Karakantza M., Theodorou G.L., Sakellaropoulos G.C., Gogos C.A. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression. *Clin Exp Immunol.* 2008 Oct; 154 (1): 87–97. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03737.x.
13. Franke A., Lante W., Zoeller L.G., Kurig E., Weinhold C., Markewitz A. Delayed recovery of human leukocyte antigen-DR expression after cardiac surgery with early non-lethal postoperative complications: only an epiphenomenon? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Apr; 7 (2): 207–211. DOI: 10.1510/icvts.2007.158899.
14. Kim O. Y., Monsel A., Bertrand M., Coriat P., Cavaillon J. M., Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R61. DOI: 10.1186/cc8959.
15. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Великанова Е.А., Байракова Ю.В. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (4–5): 305–312. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312.
16. Ceriani R., Mazzoni M., Bortone F., Gandini S., Solinas C., Susini G., Parodi O. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to Cardiac Surgical Patients. *Chest.* 2003 Apr; 123 (4): 1229–1239.
17. Doerr F., Badreldin A. M., Heldwein M.B., Bossert T., Richter M., Lehmann T., Bayer O., Hekmat K. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Mar 1; 6: 21. DOI: 10.1186/1749-8090-6-21.
18. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 679–692.
19. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb; 21 (2): 232–244.
20. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215–252.
21. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбараш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (6): 48–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
22. Pfortmueller C. A., Meisel C., Fux M., Scheffold J. C. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp.* 2017 Dec; 5: 49. DOI: 10.1186/s40635-017-0163-0.
23. Rittirsch D., Redland H., Huber-Lang M. Role of Complement in Multiorgan Failure. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 962927. DOI: 10.1155/2012/962927.
24. Menges P., Kessler W., Kloecker C., Feuerherd M., Gaubert S., Diedrich S., van der Linde J., A. Hegenbart, Busemann A., Traeger T., Cziupka K., Heidecke C.-D., Maier S. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *Eur Surg Res* 2012; 48: 180–186. DOI: 10.1159/000338196.
25. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4): 84–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
26. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Clin Invest.* 2016; 126 (1): 23–31. DOI: 10.1172/JCI82224.
27. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S., Trochtenberg D.S., Muhlbaier L.H., Stratton C.W. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Sep; 142 (3): 575–580. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.042.
28. Gaudriot B., Uhel F., Gregoire M., Gacouin A., Biedermann S., Roisne A., Flecher E., Le Y.Tulzo, Tarte K., Tadié J.-M. Immune Dysfunction After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Maintaining Mechanical Ventilation. *Shock.* 2015 Sep; 44 (3): 228–233. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000416.
29. Bronicli R.A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: Pathophysiology and treatment. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2016 Aug; 17 (8 Suppl 1): S272–S278. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000759.
7. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: A new skin for the old ceremony. *Mol. Med.* 2008. Jan-Feb; 14 (1–2): 64–78. DOI: 10.2119/2007-00102.Monneret.
8. Hoessel L.M., Neff T.A., Neff S.B., Younger J.G., Olle E.W., Gao H., Pianko M.J., Bernacki K.D., Sarma J.V., Ward P.A. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock.* 2005 Jul; 24 (1): 40–47.
9. Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009 Jan; 101 (1): 36–47.
10. Monneret G., Lepape A., Voirin N., Bohé J., Venet F., Debard A.L., Thizy H., Bienvenu J., Gueyffier F., Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Aug; 32 (8): 1175–1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8.
11. Nierhaus A., Montag B., Timmler N., Frings D.P., Gutensohn K., Jung R., Schneider C.G., Pothmann W., Brassel A.K., Schulte A., Esch J. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Apr; 29 (4): 646–651. DOI: 10.1007/s00134-003-1666-6.
12. Danikas D.D., Karakantza M., Theodorou G.L., Sakellaropoulos G.C., Gogos C.A. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression. *Clin Exp Immunol.* 2008 Oct; 154 (1): 87–97. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03737.x.
13. Franke A., Lante W., Zoeller L.G., Kurig E., Weinhold C., Markewitz A. Delayed recovery of human leukocyte antigen-DR expression after cardiac surgery with early non-lethal postoperative complications: only an epiphenomenon? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Apr; 7 (2): 207–211. DOI: 10.1510/icvts.2007.158899.
14. Kim O. Y., Monsel A., Bertrand M., Coriat P., Cavaillon J. M., Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R61. DOI: 10.1186/cc8959.
15. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Kudryavcev I.V., Grigorev E.V., Velikanova E.A., Bajrakova Yu. V. Subpopulations of blood monocytes with uncomplicated during the perioperative period of coronary artery bypass grafting. *Medicinskaya immunologiya.* 2012; 14 (4–5): 305–312. [In Russ.] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312.
16. Ceriani R., Mazzoni M., Bortone F., Gandini S., Solinas C., Susini G., Parodi O. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to Cardiac Surgical Patients. *Chest.* 2003 Apr; 123 (4): 1229–1239.
17. Doerr F., Badreldin A. M., Heldwein M.B., Bossert T., Richter M., Lehmann T., Bayer O., Hekmat K. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Mar 1; 6: 21. DOI: 10.1186/1749-8090-6-21.
18. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 679–692.
19. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb; 21 (2): 232–244.
20. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215–252.
21. Ponasenko A.V., Sinitzky M.Y., Khutornaya M.V., Barabash O.L. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *Obshchaya reanimatologiya—General Reanimatology.* 2017; 13 (6): 48–59. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
22. Pfortmueller C. A., Meisel C., Fux M., Scheffold J. C. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp.* 2017 Dec; 5: 49. DOI: 10.1186/s40635-017-0163-0.
23. Rittirsch D., Redland H., Huber-Lang M. Role of Complement in Multiorgan Failure. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 962–927. DOI: 10.1155/2012/962927.
24. Menges P., Kessler W., Kloecker C., Feuerherd M., Gaubert S., Diedrich S., van der Linde J., A. Hegenbart, Busemann A., Traeger T., Cziupka K., Heidecke C.-D., Maier S. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *Eur Surg Res* 2012; 48: 180–186. DOI: 10.1159/000338196.
25. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4): 84–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
26. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Clin Invest.* 2016; 126 (1): 23–31. DOI: 10.1172/JCI82224.
27. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S., Trochtenberg D.S., Muhlbaier L.H., Stratton C.W. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Sep; 142 (3): 575–580. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.042.
28. Gaudriot B., Uhel F., Gregoire M., Gacouin A., Biedermann S., Roisne A., Flecher E., Le Y.Tulzo, Tarte K., Tadié J.-M. Immune Dysfunction After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Maintaining Mechanical Ventilation. *Shock.* 2015 Sep; 44 (3): 228–233. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000416.
29. Bronicli R.A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: Pathophysiology and treatment. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2016 Aug; 17 (8 Suppl 1): S272–S278. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000759.

Поступила 26.02.19

Received 26.02.19