

Хомякова Татьяна Ивановна,
НИИ морфологии человека им.ак. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В. Петровского», Москва, Россия
Khomyakova T.I.
Research Institute of Human Morphology named after ak.
A.P. Avtsyn Federal State Budgetary Scientific Research University
"Russian Academy of Sciences named after Academician B.V. Petrovsky",
Moscow, Russia

Мхитаров Владимир Аршакович,
НИИ морфологии человека им.ак. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В. Петровского», Москва, Россия
Mkhitarov V.A.
Research Institute of Human Morphology named after ak.
A.P. Avtsyn Federal State Budgetary Scientific Research University
"Russian Academy of Sciences named after Academician B.V. Petrovsky",
Moscow, Russia

Хомяков Юрий Николаевич,
НОЧУ ВО Московский финансово-промышленный
университет «Синергия», Москва, Россия
Khomyakov Yu.N.
Moscow Financial and Industrial University "Synergy",
Moscow, Russia

**ЛИПОПОЛИСАХАРИД, ПРЕСЕПСИН
И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК
КАК МАРКЕРЫ ПОСТОПЕРАЦИОННЫХ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
LIPOPOLYSACCHARIDE, PRESEPSIN
AND LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN AS MARKERS
OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS
IN CARDIAC SURGERY PATIENTS**

Аннотация: Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения различной степени выраженности – от незначительной инфекции области хирургического вмешательства до сепсиса, утяжеляют состояние пациентов, увеличивают сроки госпитализации и повышают стоимость лечения, наиболее эффективным является терапевтическая стратегия, учитывающая риск развития таких осложнений, выявляющая на раннем этапе характерную для осложнений динамику параметров-биомаркеров и корректирующая протокол лечения в соответствии с этими параметрами. Поиск маркеров, позволяющих определить степень риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, является актуальной проблемой медицины. К биомаркерам, связанным с развитием инфекционных осложнений, относятся эндотоксин (липополисахарид грам-отрицательных бактерий), липополисахарид-связывающий белок и пресепсин. Целью данной работы был анализ литературных данных, касающихся возможности использования липополисахарида, пресепсина и липополисахарид-связывающего белка в качестве молекул-биомаркеров для



оценки риска развития инфекционно-воспалительных осложнений у больных после хирургического вмешательства. На основе литературных данных сделан вывод о возможности применения пресепсина и ЛПС-связывающего белка для оценки риска развития инфекционно-воспалительных осложнений у кардиохирургических больных.

Abstract: Postoperative infectious and inflammatory complications of varying severity – from minor infection of the surgical area to sepsis- aggravate the condition of patients, increase the duration of hospitalization and increase the cost of treatment, the most effective is a therapeutic strategy that takes into account the risk of developing such complications, identifying at an early stage the dynamics of biomarker parameters characteristic of complications and correcting the treatment protocol in accordance with with these parameters. The search for markers to determine the degree of risk of infectious and inflammatory complications is an urgent medical problem. Biomarkers associated with the development of infectious complications include endotoxin (lipopolysaccharide of gram-negative bacteria), lipopolysaccharide-binding protein and presepsin. The purpose of this work was to analyze the literature data on the possibility of using lipopolysaccharide, presepsin and lipopolysaccharide-binding protein as biomarker molecules to assess the risk of infectious and inflammatory complications in patients after surgery. Based on the literature data, it is concluded that presepsin and LPS-binding protein can be used to assess the risk of infectious and inflammatory complications in cardiac surgery patients.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные осложнения, С-реактивный белок, пресепсин, липополисахарид-связывающий белок, кардиохирургические операции

Keywords: infectious and inflammatory complications, C-reactive protein, presepsin, lipopolysaccharide-binding protein, cardiac surgery

Введение

Биомаркеры в медицине – это количественно измеряемые параметры, которые объективно, достоверно и специфично отражают состояние и/или прогнозируют дальнейшее течение патологического процесса. Определение биомаркера, которое было принято в 2001 году, звучит так: «Биомаркер это количественная характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных физиологических и патологических процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [1]». Биомаркеры используются для скрининга, диагностики или мониторинга заболеваний, а также для оценки терапевтического ответа [2]. Термин «биомаркер» обычно используется для обозначения молекулярных биомаркеров, измеряемых в крови или других биологических жидкостях. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО), включая раневые инфекции, пневмонию, сепсис или септический шок возникают у 7,2%-29,5% пациентов и являются одной из основных проблем в хирургии [3]. Послеоперационную инфекцию, по мнению некоторых авторов, следует рассматривать как независимый предиктор снижения 5-летней выживаемости пациентов, перенесших хирургические вмешательства [4]. Ранняя и точная диагностика послеоперационных инфекций на основе биомаркеров имеет решающее значение для своевременной коррекции тактики лечения.

Хотя ИВО обычно диагностируется по клиническим проявлениям, определенные осложнения, такие как, например, негерметичность анастомоза, могут проявляться в поздние сроки, – при переводе из отделения реанимации и интенсивной терапии в общую палату и даже еще позже – после выписки из стационара [5]. Следовательно, прогностическая ценность клинических симптомов в послеоперационном периоде недостаточна для выявления всего спектра инфекционных осложнений. Для профилактики ИВО в послеоперационном периоде широко применяются антибиотики [4], которые показаны в ряде случаев в соответствии с клиническими рекомендациями, однако необоснованное



применение антибиотиков может привести к развитию антибиотик-резистентности кишечной инфекции, вызванной *Clostridium difficile* [6]. При развитии клинических симптомов ИВО, для оценки степени тяжести воспаления и дальнейшего мониторинга обычно применяется оценка уровня С-реактивного белка (СРБ), который представляет собой белок острой фазы. В норме уровень в сыворотке крови СРБ составляет 0–6 мкг/мл. Белок имеет короткий биологический период полураспада с незначительными циркадными вариациями [7]. Повышение уровня СРБ после операции является стереотипной реакцией в ответ на повреждение тканей: время удвоения содержания СРБ в ответ на нанесенное повреждение составляет примерно восемь часов [8]. В послеоперационном периоде СРБ повышался в течение первых 3 дней у 69% пациентов, достигая пика на второй или третий день после операции, а затем снижался в случае отсутствия осложнений. У пациентов с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями (более 80% всех пациентов хирургического отделения) повышенный уровень СРБ может обнаруживаться до операции. У таких пациентов пиковый уровень СРБ может быть выше и наступать позже, чем у пациентов с предоперационным уровнем СРБ ниже 6 мкг/мл [9]. Отклонения от нормальной динамики уровня СРБ могут указывать на инфекцию и помогают диагностировать ИВО на начальной стадии. Показано, например, что повышение уровня СРБ на третий и седьмой день после ортопедической операции можно использовать как предиктор послеоперационных инфекций [10], которые клинически проявляются значительно позже по сравнению с ИВО в случае абдоминальной хирургии. В последнем случае частота ИВО может превышать 20%, при этом среднее время до постановки диагноза составляет 7 дней и более, несмотря на профилактическую антибиотикотерапию [11]. В настоящее время для своевременного выявления ИВО применяют динамическую оценку уровня С-реактивного белка в различные сроки после операции. Показано, что у пациентов с тяжелыми ИВО значение этого показателя выше по сравнению с легкими ИВО и без них.

Кривая динамики может иметь вид «двугорбой кривой» или выходить на плато без понижения значений на 5 день. Пороговое значение СРБ у пациентов с тяжелыми ИВО составляло 175 мг/л на 3-й день, 130 мг/л на 4-й день и 144 мг/л на 5-й день, соответствующие чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения составляли более 80%, 65%, 40% и 92% соответственно. Альтернативные безопасные пределы, ниже которых риски развития тяжелой формы ИВО были минимальными – на уровне 105 мг/л, 71 мг/л и 63 мг/л на 3-й, 4-й и 5-й дни соответственно, каждый из которых имел отрицательную прогностическую ценность более 97%. Динамика изменения СРБ в случае легкой формы имела вид одного пика на 3 день с последующим снижением на 4 и 5 дни [11], что в целом соответствует данным других авторов. В спинальной хирургии мониторинг СРБ выявил характерный тип повышения и снижения у 95,4% пациентов с нормальным клиническим течением. Среднее измеренное значение СРБ (референтный диапазон < 4 мг/л) составило в среднем 14,9 ($\pm 20,3$) мг/л в первый день, 15,4 ($\pm 25,1$) мг/л на третий день и 7,9 ($\pm 13,3$ мг/л) на пятый день после операции. Напротив, в 4,6% случаев была отмечена аномальная динамика СРБ – повторное повышение («двугорбая кривая») или устойчивое повышение без понижения, что коррелировало с развитием клинических симптомов ИВО, связанных с операциями на позвоночнике и потребовавших у 1,4% пациентов использования антибиотиков. В качестве предикторов ранней раневой инфекции чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность для СРБ были рассчитаны как 100%, 96,8%, 31,3% и 100% соответственно [12].

Таким образом, динамический мониторинг СРБ, включая оценку его дооперационного содержания, является достаточно надежным тестом для выявления послеоперационных ИВО



на 5 день и в более поздние сроки. Если через 5 или 7 дней после операции обнаруживается нарушение нормальной динамики СРБ, в большинстве случаев рекомендуется проводить тщательное наблюдение и корректировать тактику лечения.

При оценке специфичности и прогностической ценности других маркеров воспаления уровень СРБ в сыворотке крови рассматривается как стандарт, с которым сравнивается изучаемый маркер. Так, например, в работе, оценивающей прогностическую ценность каллистатины, тесстикана-1, пресепсина и проадреномедулина для ранней диагностики и персонализированного лечения сепсиса СРБ, прокальцитонин, и интерлейкин-6 были использованы как объективные показатели воспаления [13]. Ранняя диагностика органной дисфункции при педиатрическом сепсисе может быть основана на сочетании оценки СРБ, прокальцитонина и провоспалительных IL-8 и IL-10 [14].

Необходимость поиска новых биомаркеров для ранней оценки развития рисков ИВО и для предотвращения развития синдрома системного воспалительного ответа при кардиохирургии обусловлены тем, что повышение уровня СРБ, как и упомянутых выше прокальцитонина и IL-6, имеет место также при неинфекционных осложнениях. Выявление высокого риска развития ИВО на досимптомной стадии с использованием надежных методов обнаружения специфичных высокочувствительных биомаркеров будет способствовать предотвращению ИВО и снизит расходы на лечение. К таким маркерам, согласно значительному числу публикаций, можно отнести комплекс молекул ЛПС, LBP и CD14, которые, находясь в динамическом равновесии, обеспечивают сохранение микробного и иммунного гомеостаза в организме. У каждого из элементов этого комплекса показаны независимые от активации воспалительной реакции функции.

Липополисахариды грамотрицательных бактерий (ЛПС) выполняют в здоровом организме важную функцию, являясь мощным активатором врожденного иммунитета на стадии раннего младенческого возраста, а затем обуславливая необходимый баланс иммунной системы между реактогенностью и толерантностью. У здорового человека уровень ЛПС в сыворотке крови колеблется в зависимости от состояния кишечника, стрессорной нагрузки, пола и возраста, но в целом не высок. Концентрация ЛПС в крови увеличивается с возрастом в связи с повышением проницаемости кишечного барьера [15]. Острое нарушение микробиома, включая хирургическое вмешательство, оказывает большое влияние на его структуру [16]. Например, при резекции подвздошно-ободочной кишки и колэктомии снижалось микробное альфа- и бета-разнообразие при этом отмечалось значительное увеличение доли *E.coli*, рода *Proteus* и снижение содержания *Faecalibacterium*, *Desulfovibrio* и *Bilophila*. Эти изменения сохраняются через 6 и даже 18 месяцев после операции и могут служить в отдаленный период причиной развития ИВО [17]. Нарушение структуры микробиома сопровождается повышением проницаемости кишечного барьера, в крови повышается уровень ЛПС и других компонентов клеточной стенки бактерий. Самые ранние работы по поиску прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых нарушений, связанных с инфицированием, были посвящены ЛПС грамотрицательных бактерий [18]. ЛПС, высвобождаемый бактериями, вызывает развитие воспаления и окислительный стресс, что приводит к развитию воспалительной реакции как системной, так и на уровне органов, включая сердце и сосуды [19].

После распознавания ЛПС рецептор TLR4 подвергается олигомеризации и рекрутирует нижестоящие адаптеры посредством взаимодействия с доменами TIR (рецептор Toll-интерлейкина-1) [20]. Подробно изучены ЛПС-активируемые сигнальные пути с участием MyD88, TIRAP, TRIF, IRAK1, IRAK4, TRAF6, NF-κB, MAPK (p38, JNK и ERK1/2) и IRF3, вызывающие повышение секреции воспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов [19]. Помимо распознавания мембранным рецептором TLR4, ЛПС также может интернализироваться в цитозоль и вызывать пироптоз через активацию сигнального пути



каспазы-4/11 и усиления воспаления [21]. В последние годы интерес к ЛПС как прогностическому и диагностическому маркеру инфекционных осложнений снизился в связи с его низкой специфичностью. В то же время количество публикаций, касающихся других компонентов развития системного воспалительного ответа на повышение уровня ЛПС в крови, напротив, увеличилось. Молекулы, обеспечивающие активацию воспалительного сигнала после связывания его с рецептором TLR4, пресепсин и ЛПС-связывающий белок (lipopolysaccharide binding protein, LBP), обладают большей диагностической ценностью по сравнению с ЛПС [22]. Растворимый челночный ЛПС-связывающий белок (LPS-binding protein, LBP) образует комплекс с ЛПС и облегчает связь между ЛПС и CD14, который представляет собой гликозилфосфатидилинозитол-заякоренный белок. CD14 облегчает перенос ЛПС в рецепторный комплекс TLR4/MD-2 и модулирует распознавание ЛПС. Растворимая форма CD14 получила название пресепсина.

Липополисахарид-связывающий белок (LPS-binding protein, LBP), молекулярный белок массой 60 кДа, группы реактивных белков I типа и играет важную роль при инфекционных заболеваниях или иммунных реакциях [23]. Предполагается, что его специфическая и стабильная экспрессия при сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваниях может обеспечить возможность его использования в качестве прогностического молекулярного маркера инфекционных заболеваний [24]. LBP первоначально был охарактеризован как белок острой фазы, связывающий ЛПС с образованием комплекса [25], позже было обнаружено его повышение при грамположительной бактериемии и грибковой инфекции [26]. В последнее время опубликован ряд работ, который показал важную роль LBP в липидном обмене: LBP действует как антиоксидант, контролируя липидный гомеостаз и защищая организм от окислительного стресса, путем взаимодействия с окислительно-восстановительной передачей сигналов и метаболизмом липидов. LBP синтезируется преимущественно гепатоцитами и после гликозилирования высвобождается в кровь с молекулярной массой 58–60 кДа, конститутивно присутствуя в крови у здорового человека в концентрациях не выше 5-10 мкг/мл [27], а также находится в связанном состоянии на мембранах моноцитов/макрофагов. LBP в комплексе с ЛПС может быть обнаружен не только на цитоплазматической мембране, но и во внутриклеточных компартментах макрофагов. В макрофагах, при провоспалительной активации ЛПС и АТФ, LBP выявлялся в непосредственной близости от активированных каспаз. Более того, LBP обеспечивает ЛПС-индуцированную продукцию IL-1 β и в отсутствие АТФ. Эти данные показывают, что LBP служит не только внеклеточным челноком ЛПС, но, кроме того, облегчает внутриклеточный транспорт ЛПС [28]. LBP играет решающую роль в развитии реакций врожденного иммунитета на грамотрицательные инфекции. Интернализация LBP макрофагами может протекать конститутивно и ЛПС-индуцированно. Эксперименты с макрофагами и клеточными линиями НЕК293 показали, что связывание и захват LBP не всегда зависят от рецепторов ЛПС CD14 и TLR4/MD-2. Фракционирование солюбилизованных цитоплазматических мембран Triton X-100 показало, что в условиях покоя LBP преимущественно локализуется в нерафтовых доменах клеточных мембран. Введение ЛПС приводило к повышению уровня мембранно-связанного LBP с обогащением рафтовых доменов [28]. Значение этих механизмов до конца не выяснено, но может объяснять значительную вариабельность данных, касающихся возможности использования LBP в качестве предиктора ИВО при хирургических операциях. Концентрация LBP в сыворотке крови у здоровых людей находится в диапазоне от $\approx 0,1$ до 10 мкг/мл, но она повышается более чем в 10 раз при остром воспалении [29]. Концентрации LBP в сыворотке крови достигают пика через 12 часов после воздействия низких доз ЛПС, причем LBP имеет более длительный период полураспада, чем ЛПС. Таким образом, концентрация LBP в сыворотке крови может служить маркером повышения уровня ЛПС (эндотоксемии) [30]. В нескольких



эпидемиологических исследованиях сообщалось о перекрестной связи уровня LBP в сыворотке с наличием атеросклероза, и сердечно-сосудистых заболеваний [31]. При сепсисе уровень LBP повышается до 30–40 мкг/мл в течение 24 ч, что значительно превышает нормальный уровень [32]. На основании этих данных было высказано предположение о том, что определение LBP может оказаться удобным инструментом для диагностики сепсиса, позволяющим дифференцировать несептический синдром системной воспалительной реакции и сепсиса [27]. Возможность использования LBP в качестве клинического диагностического инструмента для дифференциации ССВО инфекционной и неинфекционной этиологии до сих пор остается неясной [27].

Пресепсин (растворимый подтип CD14) представляет собой усеченный фрагмент мембранного белка CD14 массой 13 кДа, который высвобождается в кровоток во время активации моноцитов при распознавании ЛПС [33]. По сравнению с другими традиционными биомаркерами пресепсин обладает явными преимуществами, включая его раннее появление – в течение 2 ч от начала развития инфекционного процесса, – и быструю нормализацию при выздоровлении [34]. В ряде исследований сообщалось, что пресепсин может быть использован для прогнозирования развития сепсиса [35], или ИВО при колоректальных операциях [3], в абдоминальной [36, 37] и спинальной хирургии [38]. Уровень пресепсина у пациентов с ИВО при эндопротезировании был выше по сравнению с этим показателем в группе без осложнений, при этом уровень ЛПС достоверно не различался между группами [39]. Кроме того, на уровень пресепсина минимально влияет наличие сопутствующих хронических воспалительных заболеваний [40]. Эти особенности усиливают его клиническую ценность для ранней диагностики бактериальных инфекций. В модели экспериментального сепсиса было показано, что уровень пресепсина у мышей повышается на ранних стадиях (6 часов от начала развития процесса) инфекции и более специфичен в отношении бактериальной инфекции по сравнению с С-реактивным белком [40]. Проведенный в 2023 году метаанализ по оценке диагностической ценности пресепсина для диагностики ИВО показал, что этот маркер обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Совокупная чувствительность и специфичность определения пресепсина для диагностики ИВО составила 76% (95% -доверительный интервал [ДИ] 68%–82%) и 83% (95% -ДИ 75%–89%), соответственно. Площадь под кривой (AUC) = 0.77 (95%-ДИ 0.73–0.81). Результаты данного метаанализа не позволяют сделать окончательный вывод о меньшей информативности пресепсина по сравнению с СРБ, поскольку в этих исследованиях различались тип хирургического вмешательства (колоректальная, абдоминальная, сердечно-сосудистая, спинальная), а также трансплантация печени и торакальная хирургия (эзофагоэктомия). Были также различны сроки определения пресепсина. В трех исследованиях при оценке уровня пресепсина на 1 день после кардиохирургического вмешательства [38,41,42] его чувствительность была оценена в 71,9 72, и 75%, соответственно, а специфичность 91,4, 66 и 64,2%. При этом верхняя граница пресепсина была определена в 702 [42], 347 [41] и 258 пг/мл [38], что, вероятно связано с этническими различиями между жителями России, Японии и Китая. При определении пресепсина на 3 день после абдоминальной операции (в двух исследованиях [37,43]) чувствительность составила 83,3 и 93,3%, а специфичность 83,3 и 89,2% при том, что оба исследования были проведены в Японии. Еще сильнее различались значения верхнего порога: при гастрозэктомии он был определен как 298 пг/мл, а при гепато-билиарно-панкреатических вмешательствах – 620 пг/мл. На 7 день после операции трансплантации печени верхний уровень пресепсина составил 1375 пг/мл при чувствительности 100 % и специфичности 85,7% [44], а при эзофагоэктомии на 7 сутки после операции эти же показатели составили 668 пг/мл, 60% и 85% [45]. Доля инфекционных осложнений в исследованиях также варьировала от 6,9 (спинальная хирургия, N=490) до 38,5



% (трансплантация печени, N=13). Ни в одном из проведенных исследований не было проведено оценки изменения уровня пресепсина в сыворотке крови пациентов до операции, а также в разные сроки после операции. Сообщалось также, что пресепсин полезен для прогнозирования прогноза и эффективности лечения [6,46], однако в этих исследованиях для профилактики инфекционных осложнений при абдоминальной хирургии были использованы антибиотики, поэтому этот вопрос также не может считаться окончательно решенным.

Согласно некоторым авторам, в качестве предикторов развития ИВО могут также рассматриваться интерлейкины IL-6, IL-8 [14, 22], хемокины IL-8, IL-10, MIP-1 α и MIP-1 β и матриксные металлопротеазы 1, 2, 7, 8 и 12, которые могут разрушать коллаген, эластин, фибронектин и другие компоненты внеклеточного матрикса [47].

Заключение Дальнейший поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск развития ИВО после хирургических операций является актуальной задачей. При планировании хирургического вмешательства и в ранние сроки после оперативного вмешательства помимо стандартных показателей воспаления, включающих С-реактивный белок, прокальцитонин и определение лейкоцитарной формулы было бы важным оценивать динамику концентрации эндотоксина и связанных с ним молекул LBP и пресепсина, – для индивидуальной коррекции ведения пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов любого характера. Работа выполнена в рамках государственного задания FURG-2023-0038

Список литературы:

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001;69 (3):89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Rifai N., Gillette M. A., Carr S. A. Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility. *Nature Biotechnology*. 2006;24 (8):971–983. doi: 10.1038/nbt1235.
3. Amanai E, Nakai K, Saito J, Hashiba E, Miura T, Morohashi H, et al. Usefulness of presepsin for the early detection of infectious complications after elective colorectal surgery, compared with C-reactive protein and procalcitonin. *Sci Rep*. 2022; 12 (1):3960. doi: 10.1038/s41598-022-06613-w
4. Lu CY, Kao CL, Hung KC, Wu JY, Hsu HC, Yu CH, Chang WT, Feng PH, Chen IW. Diagnostic efficacy of serum presepsin for postoperative infectious complications: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2023; 12;14:1320683. doi: 10.3389/fimmu.2023.1320683
5. Aurora AR, Khaitan L, Saber AA. Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surg endoscopy*. 2012;26 (6):1509–15. doi: 10.1007/s00464-011-2085-3
6. Poeran J, Mazumdar M, Rasul R, Meyer J, Sacks HS, Koll BS, et al. Antibiotic prophylaxis and risk of *Clostridium difficile* infection after coronary artery bypass graft surgery. *J ThoracCardiovasc surgery*. (2016) 151 (2):589–97.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.090
7. Tsimikas S, Willerson J T, Ridker PM C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients.. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:0–31.
8. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1978;61:235–242
9. Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. *Ann R CollSurg Engl*. 2008 May;90 (4):317-21. doi: 10.1308/003588408X285865.
10. Shetty S, Ethiraj P, Shanthappa AH. C-reactive Protein Is a Diagnostic Tool for Postoperative Infection in Orthopaedics. *Cureus*. 2022 Feb 16;14 (2):e22270. doi: 10.7759/cureus.22270.



11. Plat VD, Voeten DM, Daams F, van der Peet DL, Straatman J. C-reactive protein after major abdominal surgery in daily practice. *Surgery*. 2021 Oct;170 (4):1131-1139. doi: 10.1016/j.surg.2021.04.025.
12. Kang BU, Lee SH, Ahn Y, Choi WC, Choi YG. Surgical site infection in spinal surgery: detection and management based on serial C-reactive protein measurements. *J Neurosurg Spine*. 2010 Aug;13 (2):158-64. doi: 10.3171/2010.3.SPINE09403.
13. Mierzchała-Pasierb M, Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51 (4):299-305. doi: 10.5114/ait.2019.88104.
14. Zeng G, Chen D, Zhou R, Zhao X, Ye C, Tao H, Sheng W, Wu Y. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jul;36 (7):e24505. doi: 10.1002/jcla.24505.
15. Самуилова Д.Ш., Боровкова У.Л. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение. *Клин. физиол. кровообращения*. 2013; (4): 5–9 [Samuilova D.Sh., Borovkova U.L. Lipopolysaccharide-binding protein: main functions and clinical value. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2013; (4): 5–9. (In Russ.)].
16. Tsigalou C, Paraschaki A, Bragazzi NL, Aftzoglou K, Bezirtzoglou E, Tsakris Z, Vradelis S, Stavropoulou E. Alterations of gut microbiome following gastrointestinal surgical procedures and their potential complications. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jun 2;13:1191126. doi: 10.3389/fcimb.2023.1191126.
17. Wright EK, Kamm MA, Wagner J, Teo SM, Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Inouye M, Kirkwood CD. Microbial Factors Associated with Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11 (2):191-203. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw136.
18. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20 (1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.
19. Rai V, Mathews G, Agrawal DK. Translational and Clinical Significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in Trauma-induced Inflammation. *Arch Clin Biomed Res*. 2022;6 (5):673-685. doi: 10.26502/acbr.50170279.
20. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. ЛПС/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008 May;42 (2):145-151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18304834.
21. Wang F, Ye J, Zhu W, Ge R, Hu C, Qian Y, Li Y, Peng Z. Galectin-3 Mediates Endotoxin Internalization and Caspase-4/11 Activation in Tubular Epithelials and Macrophages During Sepsis and Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Inflammation*. 2024 Feb;47 (1):454-468. doi: 10.1007/s10753-023-01928-w.
22. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15 (6):581-7. doi: 10.2174/092986708783769704
23. Qiao B, Chen Z, Huang J, Lam AK, Mei Z, Li Y, Qiao J. Lipopolysaccharide-binding protein as a biomarker in oral and maxillofacial tumors. *Oral Dis*. 2023 Apr;29 (3):892-901. doi: 10.1111/odi.14042.
24. Lou C, Liu J, Ren Z, Ji J, Ma H, Dong H, Wang L, Zhang X, Niu N. Analysis of the Value of Serum Biomarker LBP in the Diagnosis of Spinal Tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2022 Aug 29;15:4915-4926. doi: 10.2147/IDR.S377182
25. Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J Exp Med*. 1986 Sep 1;164 (3):777-93. doi: 10.1084/jem.164.3.777.
26. Blairon L, Wittebole X, Laterre PF. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis*. 2003; 187 (2):287–91. doi: 10.1086/346046



27. Chen KF, Chaou CH, Jiang JY, Yu HW, Meng YH, Tang WC, Wu CC. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Apr 7;11 (4):e0153188. doi: 10.1371/journal.pone.0153188.
28. Kopp F, Kupsch S, Schromm AB. Lipopolysaccharide-binding protein is bound and internalized by host cells and colocalizes with ЛПС in the cytoplasm: implications for a role of lbp in intracellular ЛПС-signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2016;4:660–672. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.015
29. Gonzalez-Quintela A, Alonso M, Campos J, Vizcaino L, Loidi L, Gude F. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PLoS One*. 2013;8 (1):e54600. doi: 10.1371/journal.pone.0054600.
30. Citronberg JS, Wilkens LR, Lim U, Hullar MA, White E, Newcomb PA, Le Marchand L, Lampe JW. Reliability of plasma lipopolysaccharide-binding protein (LBP) from repeated measures in healthy adults. *Cancer Causes Control*. 2016 Sep;27 (9):1163–6. doi: 10.1007/s10552-016-0783-9.
31. Asada M, Oishi E, Sakata S, et al. Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and the incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:13628. doi: 10.1161/JAHA.119.013628
32. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med*. 2008; 36 (7):2014–22. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817b86e3
33. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infection Chemotherapy Off J Japan Soc Chemotherapy*. (2012) 18 (6):891–7. doi:10.1007/s10156-012-0435-2
34. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta; Int J Clin Chem* (2015) 450:97–103. doi: 10.1016/j.cca.2015.06.026
35. Liang J, Cai Y, Shao Y. Comparison of presepsin and Mid-regional proadrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect diseases*. (2023) 23 (1):288. doi: 10.1186/s12879-023-08262-4
36. Jeong YK, Kim EY. Predictive role of changes in presepsin and early sepsis in ICU patients after abdominal surgery. *J Surg Res* (2022) 278:207–15. doi: 10.1016/j.jss.2022.04.072
37. Imai Y, Tanaka R, Honda K, Matsuo K, Taniguchi K, Asakuma M, et al. The usefulness of presepsin in the diagnosis of postoperative infectious complications after gastrectomy for gastric cancer: a prospective cohort study. *Sci Rep* (2022) 12 (1):21289. doi: 10.1038/s41598-022-24780-8
38. Zhu X, Li K, Zheng J, Xia G, Jiang F, Liu H, et al. Usage of procalcitonin and sCD14-ST as diagnostic markers for postoperative spinal infection. *J Orthopaedics Traumatology*. (2022) 23 (1):25. doi: 10.1186/s10195-022-00644-9
39. Chisari E, Cho J, Wouthuyzen-Bakker M, Parvizi J. Gut permeability may be associated with periprosthetic joint infection after total hip and knee arthroplasty. *Sci Rep*. 2022 Sep 5;12 (1):15094. doi: 10.1038/s41598-022-19034-6.
40. Hosokawa K, Obara H, Fukuda K, Mastubara K, Kitagawa Y. Specificity of Presepsin as a Biomarker of Bacterial Infection in Mouse Sepsis Models. *J Surg Res*. 2023;283:572–580. doi: 10.1016/j.jss.2022.10.063.
41. Suzuki H, Narimatsu H, Nakane M, Sadahiro M, Kawamae K. Perioperative presepsin as a potential early predictor for postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53 (3):215–222. doi: 10.5114/ait.2021.108159.
42. Popov D, Plyushch M, Ovseenko S, Abramyan M, Podshchekoldina O, Yaroustovsky M. ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE Prognostic value of sCD14-ST (presepsin) in cardiac surgery. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish J Thorac Cardiovasc Surgery*. (2015) 12 (1):30–6. doi: 10.5114/kitp.2015.50565



43. Yao S, Kaido T, Uozumi R, Hirata M, Iwamura S, Miyachi Y, Macshut M, Sharshar M, Yagi S, Uemoto S. Diagnostic potential of presepsin in bacterial infection following hepato-biliary-pancreatic surgery: A prospective observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Oct;27 (10):756-766. doi: 10.1002/jhbp.802.

44. Yokose T, Takeuchi M, Obara H, Shinoda M, Kawakubo H, Kitago M, Yagi H, Abe Y, Yamada Y, Matsubara K, Oshima G, Hori S, Fujimura T, Takemura R, Ishii R, Kuroda T, Kitagawa Y. Diagnostic Utility of Presepsin in Infections After Liver Transplantation: A Preliminary Study. *Ann Transplant.* 2021 Nov 19;26:e933774. doi: 10.12659/AOT.933774.

45. Takeuchi M, Takeuchi H, Kawakubo H, Booka E, Mayanagi S, Fukuda K, Nakamura R, Suda K, Wada N, Kitagawa Y. Perioperative Risk Calculator Predicts Long-Term Oncologic Outcome for Patients with Esophageal Carcinoma. *Ann SurgOncol.* 2018 Mar;25 (3):837-843. doi: 10.1245/s10434-017-6311-7.

46. Staicovici S, Sârbu V, Gheorghe E, Deacu S, Vlase I, Ispas S, et al. Effectiveness of continuing post-surgery antibiotic prophylaxis in reducing nosocomial infections – A literature review. *Chirurgia (Bucharest Romania 1990).* 2023. 118 (4):358–69. doi:10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.4.p.35

47. Engels GE, van Oeveren W. Biomarkers of lung injury in cardiothoracic surgery. *Dis Markers.* 2015;2015:472360. doi: 10.1155/2015/472360.

