

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ УРОНЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кулигин А.В.<sup>1</sup>, Лушников А.В.<sup>1</sup>, Астафьева Е.В.<sup>1</sup>, Букин И.А.<sup>1</sup>, Гурьянов А.М.<sup>1</sup>, Жемчугова Н.Н.<sup>1</sup>, Кабанова И.А.<sup>1</sup>, Морозов И.А.<sup>1</sup>, Павлов Д.А.<sup>1</sup>, Панченко Е.И.<sup>1</sup>, Подrezова Г.В.<sup>1</sup>, Решетников А.А.<sup>1</sup>, Самсонова А.И.<sup>1</sup>, Хримин А.С.<sup>1</sup>, Зеулина Е.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

Сепсис – медико-биологическая проблема с ярко выраженной гетерогенностью и индивидуальной изменчивостью, что затрудняет своевременную диагностику и интенсивное лечение пациентов. В обзоре рассматривается целесообразность внедрения ранних молекулярных биомаркеров бактериальной инфекции в алгоритм диагностики системной воспалительной реакции у пациентов уронефрологического профиля. По ключевым словам: «сепсис», «септический шок», «биомаркеры воспаления», «урология», «нефрология», «критическое состояние пациента» – в крупнейших библиографических базах статей по медицинским наукам MEDLINE, EMBASE, CINAHL, MEDION, BIOSIS, Web of Science нами был проведен информационный поиск публикаций за период 2000–2021 гг. Последующая стратегия поиска основывалась на создании методологических фильтров, которые позволили выбрать гайдлайны, клинические рекомендации, метаанализы и систематические обзоры, отвечающие требованиям доказательной медицины. В анализ вошли исследования, изучающие генерализованный воспалительный процесс у пациентов уронефрологического профиля. Инфекция мочевыводящих путей может протекать от бессимптомной бактериурии до септического шока, поскольку ранняя дифференциация причин генерализации воспалительного процесса у пациентов уронефрологического профиля связана с диагностическими трудностями. Внедрение ранних молекулярных биомаркеров бактериальной инфекции в рутинный алгоритм диагностики системной воспалительной реакции у пациентов уронефрологического профиля послужит основой предвидения сепсиса / септического шока путем применения своевременной персонифицированной хирургической тактики и интенсивного лечения.

Ключевые слова: системная воспалительная реакция, сепсис, септический шок, биомаркеры воспаления.

## THE ROLE OF MOLECULAR BIOMARKERS IN EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN PATIENTS WITH A URONEPHROLOGICAL PROFILE

Kuligin A.V.<sup>1</sup>, Lushnikov A.V.<sup>1</sup>, Astafieva E.V.<sup>1</sup>, Bukin I.A.<sup>1</sup>, Guryanov A.M.<sup>1</sup>, Zhemchugova N.N.<sup>1</sup>, Kabanova I.A.<sup>1</sup>, Morozov I.A.<sup>1</sup>, Pavlov D.A.<sup>1</sup>, Panchenko E.I.<sup>1</sup>, Podrezova G.V.<sup>1</sup>, Reshetnikov A.A.<sup>1</sup>, Samsonova A.I.<sup>1</sup>, Khrimin A.S.<sup>1</sup>, Zeulina E.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

Sepsis is a medical and biological problem with pronounced heterogeneity and individual variability, which makes it difficult to timely diagnose and intensively treat patients. The review discusses the feasibility of introducing early molecular biomarkers of bacterial infection into the algorithm for diagnosing a systemic inflammatory response in uronephrological patients. By keywords: «sepsis», «septic shock», «inflammatory biomarkers», «urology», «nephrology», «critical condition of the patient» – in the largest bibliographic databases of articles in the medical sciences MEDLINE, EMBASE, CINAHL, MEDION, BIOSIS, Web of Science, we conducted an information search for publications for the period 2000-2021. The subsequent search strategy was based on the creation of methodological filters, which allowed the selection of guidelines, clinical guidelines, meta-analyses and systematic reviews that meet the requirements of evidence-based medicine. The analysis included studies studying the generalized inflammatory process in uronephrological patients. Urinary tract infection can range from asymptomatic bacteriuria to septic shock, early differentiation of the causes of the generalization of the inflammatory process in uronephrological patients is associated with diagnostic difficulties. The introduction of early molecular biomarkers of bacterial infection into the routine algorithm for diagnosing a systemic inflammatory response in uronephrological patients will serve as the basis for predicting sepsis / septic shock through timely personalized surgical tactics and intensive treatment.

Keywords: systemic inflammatory response, sepsis, septic shock, biomarkers of inflammation.

Основным признаком дисфункции функциональной системы иммуногенеза у пациентов в критическом состоянии является вторичный иммунодефицит, клиническим

вариантом которого служит системная воспалительная реакция в разных вариантах развития, крайним течением которой представляются сепсис и септический шок (СШ). Говоря об инфекции, нельзя не вспомнить русского биолога, лауреата Нобелевской премии в области физиологии и медицины И.И. Мечникова (1845–1916) и его мысль: «...под невосприимчивостью к заразным болезням надо понимать общую систему явлений, благодаря которым организм может выдерживать нападение болезнетворных микробов...» [1]. Ученый занимался не хирургической инфекцией, а инфекцией как первичной нозологической формой. Ведущий советский патологоанатом И.В. Давыдовский (1887–1968) свою блестящую монографию, которая была посвящена каузальности проблемы причинности в медицине (этиологии) (1962), завершил словами: «Инфекционная болезнь – это своеобразное отражение двусторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с банальной интоксикацией, ни с нападением агрессора, пускающего в ход отравляющие вещества. Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба» [2]. К настоящему времени накоплен огромный эмпирический теоретический и клинический материал о патогенезе инфекционных заболеваний, однако действия, направленные на устранение инфекта из макроорганизма, в меньшей степени содержат в своей основе механизмы предвидения системной воспалительной реакции / сепсиса как общей медико-биологической проблемы [2]. Сепсис – медико-биологическая проблема с ярко выраженной гетерогенностью и индивидуальной изменчивостью, вызванная дисрегуляцией ответной реакции макроорганизма на микроорганизм, клиническим эквивалентом которой является система множественных острых дисфункций (СМОД). Септический шок – вариант течения сепсиса, при котором декомпенсация перфузионно-метаболических отношений (СМОД) ассоциирована с высоким риском танатогенеза [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают первое место в мире среди госпитальных инфекций, что подтверждается количеством диагностированных случаев ИМП, составляющих 29–44%. Авторами [3] указаны госпитальные штаммы и пути распространения ИМП (уретральные катетеры и дренажи, нарушение комплекса мероприятий, направленных на предотвращение попадания и уничтожение инфекта в ране) и, как следствие, – резистентность микроорганизмов к лекарственным препаратам антибактериального и антимикробного действия. Ученые [4–6] установили статистическую взаимосвязь между динамикой агрессивности госпитальных штаммов ИМП и количеством койко-дней нахождения пациентов в лечебном профилактическом учреждении.

Таким образом, врач анестезиолог-реаниматолог, работающий в уронефрологической клинике, должен быть компетентным в вопросах этиологии, патофизиологии, клиники,

диагностики, профилактики осложнений и своевременного персонализированного интенсивного лечения (ИЛ) жизнеугрожающих осложнений ИМП, сохраняя продуктивный междисциплинарный характер взаимодействия с профессиональной группой врачей-специалистов, принимающих участие в ведении пациентов уронефрологического профиля.

Цель исследования: рассмотреть целесообразность внедрения ранних молекулярных биомаркеров бактериальной инфекции в алгоритм диагностики системной воспалительной реакции у пациентов уронефрологического профиля.

**Материалы и методы исследования.** По ключевым словам: «сепсис», «септический шок», «биомаркеры воспаления», «урология», «нефрология», «критическое состояние пациента» – в крупнейших библиографических базах статей по медицинским наукам MEDLINE, EMBASE, CINAHL, MEDION, BIOSIS, Web of Science нами был проведен информационный поиск публикаций за период 2000–2021 гг. Последующая стратегия поиска основывалась на создании методологических фильтров, которые позволили выбрать гайдлайны, клинические рекомендации, метаанализы и систематические обзоры, отвечающие требованиям доказательной медицины.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Сепсис возникает не сразу, ему предшествует первичный очаг, который явно превышает по значимости иммунитет. Далее возникают «прорыв» капиллярного барьера и выход инфекции в циркулирующую кровь, поэтому иммунитет невозможно рассматривать отдельно от микроциркуляции, особенно при ограниченном воспалительном процессе. Микроциркуляция, в свою очередь, неразрывно связана с центральной гемодинамикой. Наиболее близко к микроциркуляции располагается лимфоток, который заканчивается в правом предсердии, куда собирается огромный титр форменных элементов крови – клеточный иммунитет [1]. Говоря о критериях Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), систематизированных R.C. Bone и коллегами (1992) [7], следует обсудить, что первый признак – температура – не всегда связан с инфекцией (например, злокачественная гипертермия, аллергическая реакция и т.д.), поэтому данный критерий неспецифичный. Второй показатель – тахикардия – ввиду того, что может возникать на фоне сердечной недостаточности или как реакция на болевой или психоэмоциональный раздражитель, тоже неспецифичный признак. Третий критерий – тахипноэ – по причине развития аналогичен второму и также не обладает специфичностью. Два последних критерия являются функциями со спонтанным автоматизмом, в которых присутствуют и психоэмоциональные механизмы управления. Четвертый признак – лейкоцитоз, более показательным является нейтрофильный, а для достоверности SIRS применяется развернутая лейкоцитарная формула [1].

Благодаря открытиям научных дисциплин медико-биологической направленности, изучающих молекулярные, клеточные и сочетанные реакции макроорганизма на антигены инфектов, установлены ведущие механизмы развития ИМП и уросепсиса, в которых действие инфекта заключается в дисрегуляции ответной реакции макроорганизма на микроорганизм [6]. Гистогематический барьер «прорывается», и инфекция из локальной становится генерализованной. Именно на данном этапе возникают все вышеуказанные критерии SIRS. Сепсис сопровождается острой эндотоксемией воспалительного происхождения, а эндотоксемия – это, прежде всего, медиаторы острого воспаления (гистамин, серотонин, ацетилхолин, норадреналин, интерлейкины и прочие тканевые гормоны). Затем острая воспалительная эндотоксемия (первичная) усиливается вторичной (азотемия, гипоксия, гиперкапния и др.). Внедрение инфекта в макроорганизм – механизм инициации системной воспалительной реакции, и предиктором SIRS являются бактериальные токсические вещества, представляющие собой клеточные структуры микроорганизмов, высвобождающиеся при лизисе инфекта, что способствует гиперпродукции гистамина [7]. Внедрение бактериальных токсических веществ в клеточную гидрофобную мембрану приводит к ее дестабилизации, активации продуктов перекисного окисления липидов, образованию синглетного кислорода, дисфункции митохондрий за счет нарушения аэробного дыхания и окислительно-восстановительных процессов [8, 9]. Следовательно, сочетанная (воспалительная и метаболическая) эндотоксемия проявляется патофизиологическими эффектами, лежащими в основе дестабилизации состояния пациентов и прогрессирования СМОД. Биологическая гиперактивность липополисахарида (ЛПС) бактериальной стенки чаще усугубляет SIRS при грамотрицательных ИМП, за счет активации катализаторов синтеза пептидных связей не только в жизненно важных системах организма, а именно в системе сывороточных белков, гемостаза, иммуногенеза, но и в эндотелиоцитах, что приводит к гиперпродукции медиаторов SIRS [10] и развитию СМОД.

За последние несколько десятилетий увеличилось количество микроорганизмов, вызывающих ИМП с множественной лекарственной устойчивостью, что усложняет ИЛ пациентов. Считается, что причина этого – чрезмерное применение антибактериальных и антимикробных препаратов при подозрении на ИМП, поскольку их подтверждение недоступно в течение 2–3 дней, до получения результатов посева мочи на флору и чувствительность к препаратам [5]. Уросепсис включает спектр ИМП, которые могут проявляться по-разному в зависимости от региона и степени инфицирования. Основным этиологическим фактором ИМП считается группа грамотрицательных микроорганизмов, в частности 50% из них составляет *Escherichia coli*, по 15% приходится на *Proteus speciales*, *Enterobacter* и *Klebsiella*, в то время как *Pseudomonas aeruginosa* составляет 5% случаев, тогда

как грамположительные бактерии выявляются только у 15% пациентов с ИМП [4]. Исследования общеевропейской и паневропейской распространенности содержат данные о микробиологически подтвержденной ИМП у 74% пациентов с уросепсисом (урокультура – 91% случаев, посев крови – 7%, другие биологические жидкости – 2%) [3]. Штаммы *Escherichia coli*, выделенные от пациентов с уросепсисом, имеют более низкую распространенность генетических признаков, фенотипически транслируемых в вирулентность, и с меньшей вероятностью происходят от уропатогенного клона, чем штаммы микроорганизма, выделенные от пациентов с неосложненной ИМП. Полимикробная бактериурия наблюдается у пациентов как пожилого возраста, так и с хроническими урологическими заболеваниями. Однако микроорганизмы, выявленные у пациентов с осложненной ИМП, как правило, более устойчивы к антибактериальным и противомикробным препаратам, чем штаммы, выделенные при неосложненной ИМП [4].

Следовательно, своевременная диагностика ИМП, ассоциируемой с SIRS, ввиду стремительного прогрессирования до СМОД обязательно должна включать жалобы пациента, клинику, данные физикального осмотра, анализ лабораторно-инструментальных методов исследования, в том числе ранних биомаркеров SIRS, и подтверждаться результатами бактериальных культур.

В клиническом понимании «биологический маркер» (биомаркер) – тот или иной исследуемый клинически или с помощью лабораторно-инструментальных методов показатель, отражающий медико-биологический процесс, т.е. проявление нозологии [11–13, 14, 15]. Следовательно, клиническая модель биомаркера может включать, к примеру, уровень систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [12, 13], значения натрия и глюкозы как ведущих показателей осмолярности плазмы при нарушении водно-электролитного метаболизма у пациентов с дисфункцией сознания, и т.д. В медико-биологическом и профессиональном смысле понятие «биомаркер» предусматривает биологическую характеристику, которая должна быть воспроизводимой, измеряться объективно и являться оцениваемым показателем биологических, патологических или фармакологических процессов, реакций и изменения условий. В свою очередь, понятие «показатель течения заболевания» относится к биомаркеру, который способен заменить значимый клинический критерий, а также предназначен для прогнозирования терапевтического эффекта [11]. Следовательно, биомаркер предоставляет информацию о предвидении и эффективности ИЛ, а также имеет сильную и значимую корреляцию с клиникой нозологии. Кроме того, биомаркер является клинически полезным в том случае, если время его определения короче времени определения клинического критерия, который не дает более объективной информации о течении заболевания [13, 15].

Классификация биомаркеров с учетом универсального философского принципа построения любой классификации (все причинно условно и развивается в пространстве и во времени) включает их деление на генетические, иммунологические и молекулярные (биохимические); по условиям развития – на биомаркеры риска развития заболевания, в том числе маркеры предвидения, служащие для постановки диагноза, определения стадии, течения и формы заболевания, которые позволяют выявлять скрытые признаки прогрессирования заболевания и прогнозировать эффективность ИЛ [11, 12, 14]. По локализации относительно физиологических компартментов организма можно говорить о растворимых биомаркерах в жидких средах организма, а также о биомаркерах, определяемых в культуральной среде *in vitro*, внутриклеточных и внеклеточных биомаркерах. Очевидную практическую ценность имеют, прежде всего, биомаркеры, циркулирующие в периферической крови и моче, что обусловлено доступностью соответствующего биоматериала [13, 15]. Наконец, тип биомаркеров зависит от их строения. В этом случае можно говорить о молекулярных биомаркерах, например нуклеиновых кислотах, белках, липидах и низкомолекулярных продуктах метаболизма. Кроме того, в качестве биомаркера можно рассматривать функциональное состояние некоторых типов клеток, таких как микроглии, мононуклеарные фагоциты, лимфоциты и др. [11, 14].

Врачи анестезиологи-реаниматологи в большей степени заинтересованы в создании, апробации и включении в клиническую практику новых высокочувствительных и специфичных методик по предвидению, диагностике и оценке тяжести течения SIRS у пациентов [14]. Оптимальным считается метод, обладающий рентабельностью, простотой, функциональностью, высокой специфичностью и чувствительностью, коррелирующий как с SIRS / сепсис, так и с эффективностью ИЛ. В современной анестезиологии и реаниматологии индикаторами предвидения и ранней диагностики жизнеугрожающих состояний служат специфические белки – молекулярные биомаркеры, которых насчитывается около 200 [11–13], но для предвидения, диагностики и оценки тяжести SIRS у пациентов нашли применение только некоторые.

Таким образом, поиск и валидизация кандидатных молекулярных биомаркеров прогноза, диагностики и оценки тяжести жизнеугрожающих осложнений ИМП – сепсиса и СШ – рентабельное направление ранней диагностики SIRS. Тем не менее, выявленные в исследуемой литературе данные противоречивого характера о прогностической значимости молекулярных биомаркеров нуждаются в последующих рандомизированных контролируемых исследованиях для выявления ранних предикторов SIRS, отличающихся чувствительностью, специфичностью и экономической выгодой. Кроме того, большое число исследований [16–18] посвящено информативности комбинаций различных биомаркеров для увеличения

прогностической значимости критериев SIRS, поскольку помогают предвидеть, верифицировать диагноз и контролировать эффективность ИЛ. На данный момент к наиболее изученным молекулярным биомаркерам SIRS относятся С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, средний региональный про-адреномедуллин, цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, ЛПС, проэнкефалин А, мидкин.

С-реактивный белок (СРБ) – протеин острой фазы воспаления, синтез которого осуществляется по большей части в гепатоцитах, при этом его индуктором служит провоспалительный цитокин, а именно интерлейкин (IL)-6 [11, 12]. Уровень СРБ в сыворотке после инвазии инфекта значимо увеличивается (6–8 ч), удваиваясь каждые 8 ч, и его пик приходится на 36–50 ч. По завершении элиминации инфекта значение СРБ снижается, поскольку время полураспада молекулярного биомаркера 19 ч. С-реактивный белок – распространенный неспецифический молекулярный биомаркер SIRS, так как его уровень повышается не только при бактериальных, грибковых, вирусных инфекциях, но и при нозологиях неинфекционного генеза (инфаркте миокарда, травме, хронических воспалительных процессах (коллагенозах и др.)) и оперативных вмешательствах. К преимуществам СРБ можно отнести приемлемость и рентабельность, а к существенному недостатку – низкую специфичность [11, 12, 15].

Прокальцитонин (ПКТ) – пептидный молекулярный биомаркер, синтезируемый С-клетками щитовидной железы. Прокальцитонин путем специфического внутриклеточного протеолитического расщепления трансформируется в кальцитонин, в связи с чем в плазме крови здоровых добровольцев выявляются его следовые концентрации [11, 12]. Однако продукция ПКТ активируется во всех паренхиматозных органах в ответ на бактериальную инфекцию, опосредованную цитокинами – IL-6, фактором некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL- $\beta$ . Эти ткани не обладают способностью расщеплять ПКТ до его зрелой формы, что приводит к его накоплению [19]. Напротив, продукция ПКТ ослабляется  $\gamma$ -интерфероном, секретлируемым, в первую очередь, в ответ на вирусную инфекцию [20]. Данная особенность делает ПКТ специфическим биомаркером бактериальных инфекций. Прокальцитонин по сравнению с IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  имеет большую чувствительность и специфичность для дифференциации пациентов с SRIS от пациентов с сепсисом. Прокальцитонин становится обнаруживаемым в крови в течение 2–4 ч после триггерного события, достигая пикового уровня через 12–24 ч. При отсутствии бактериальной инфекции ПКТ метаболизируется, и период его полувыведения составляет 24–35 ч. По этой причине параметр полезен и для динамического наблюдения за пациентами. Отношение ПКТ / альбумин, превышающее 0,44, ценно для дифференциации уросепсиса от осложненной ИМП и может превосходить традиционные биомаркеры, такие как СРБ и количество лейкоцитов [21]. В проспективном

многоцентровом когортном исследовании [22] было показано, что пороговое значение ПКТ 0,25 нг/мл при выявлении бактериемии у пациентов с фебрильными ИМП обладает значимой чувствительностью и специфичностью – 95% и 50% соответственно.

Пресепсин (ПСП или CD14) – молекулярный биомаркер, являющийся растворимой и укороченной формой макрофагального рецепторного белка CD14 – sCD14-ST. В норме содержание ПСП в крови – 60,1–365,0 пг/мл, тем не менее, указанные значения носят ориентировочный характер, поскольку каждая лаборатория устанавливает индивидуальные референсные уровни исследуемого биомаркера [11, 13]. Значимые преимущества ПСП как молекулярного биомаркера SIRS заключаются в раннем повышении, четком отражении тяжести и динамики состояния пациента, прогноза рецидива и исхода сепсиса. При генерализации SIRS уровень ПСП повышается раньше и быстрее других молекулярных биомаркеров сепсиса (1,5–2,0 ч), таких как ПКТ и СРБ. Время полувыведения ПСП составляет 0,5–1,0 ч, в связи с чем ПСП достоверно и значимо отражает степень эффективности ИЛ и дает возможность для оперативного принятия решения в лечебно-диагностической тактике ведения пациентов [23]. В работе [24] определена значимость исследования ПСП в крови для ранней диагностики уросепсиса, оценки тяжести пациентов и эффективности ИЛ, осложнений ИМП. Проанализировав результаты, ученые установили, что ПСП указывает на риск развития SIRS и необходимость оперативного лечения без фатальных последствий. Авторы считают, что определение ПСП способствует выбору тактики ИЛ, так как клиническая и лабораторная картина не всегда достоверно отражает локальные изменения в почках при ИМП.

Средний региональный про-адреномедуллин (MR-proADM) – молекулярный биомаркер, продукт деградации адреномедуллина, достоверность которого при сепсисе зависит от тяжести заболевания. Тяжесть СМОД коррелирует с MR-proADM в случае прогнозирования смертности, следовательно, MR-proADM является достоверным прогностическим молекулярным биомаркером предвидения у пациентов с умеренной тяжестью сепсиса, но с высоким риском летального исхода [11, 13, 15]. Среднерегиональный проадреномедуллин за счет эндотелиопротективного свойства восстанавливает его проницаемость, поскольку эндотелий играет решающую роль в патофизиологическом ответе макроорганизма на инфекцию и в развитии компенсаторной гипердинамики кровообращения на ранней стадии сепсиса [25]. В работе [16] доказано, что одновременное определение молекулярных биомаркеров ПКТ и MR-proADM увеличивает чувствительность и специфичность последних при положительном диагнозе сепсиса по сравнению с индивидуальным определением и интерпретацией отдельно каждого критерия SIRS.

Цистатин С – пептид, синтезируемый ядерными клетками. Цистатин С свободно фильтруется через клубочковую мембрану, метаболизируется в проксимальных канальцах



почек и не секретируется в мочу [11]. Сывороточные уровни цистатина С поддерживаются постоянной скоростью его синтеза, изменяющейся в зависимости от ренальной и гемодинамической дисфункции; чем тяжелее указанные органные дисфункции, тем хуже цистатин С (s – сывороточный) фильтруется в проксимальных канальцах почек и тем значительнее его уровень в сыворотке крови. Исследование уровня цистатина С в сыворотке крови помогает рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В целом, цистатин С в сыворотке и в плазме – молекулярный биомаркер гломерулярной дисфункции [12, 13]. В одноцентровом исследовании [17], посвященном изучению роли специфических биомаркеров (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL), цистатина С, миелопероксидазы, ПКТ) как предикторов послеоперационных осложнений (ПО) уретерореноскопии по поводу мочекаменной болезни (МКБ) у 37 пациентов, установлено, что у 3 развились ИМП с задержкой мочи, у 1 – уросепсис. Концентрация NGAL значительно возросла после оперативного вмешательства, однако не было замечено существенных изменений в цистатине С, миелопероксидазе и ПКТ ( $p \geq 0,05$ ). Тем не менее, авторы считают, что изучение потенциальной связи специфических биомаркеров (NGAL, цистатина С, миелопероксидазы, ПКТ) с ПО уретерореноскопии по поводу МКБ ограничивалось небольшим числом исследуемых пациентов, поэтому требуется дальнейшее изучение.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL)), – молекулярный биомаркер, выявляемый при сепсис-индуцированном остром повреждении почек (ОПП). Роль NGAL в организме сводится к активации процесса пролиферации поврежденного клеточного эпителия и обеспечению устойчивости макроорганизма к бактериальным инфектам за счет своего бактериостатического действия. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin поддерживает баланс между процессами дифференцировки и структурной реорганизацией почечного эпителия. При сепсис-индуцированном ОПП уровни NGAL в сыворотке крови коррелируют с тяжестью SIRS [11, 13, 15]. Кроме того, при сепсис-индуцированном ОПП в сыворотке крови повышается уровень и sNGAL (s – сывороточный), который реабсорбируется в проксимальных канальцах нефрона почки. Роль sNGAL при сепсис-индуцированном ОПП – ограничение и/или уменьшение тяжести ОПП, а именно проксимальных канальцев нефрона, при этом в дистальных частях нефрона осуществляется гиперсекреция NGAL de novo, что свидетельствует в пользу того, что sNGAL и uNGAL являются ранними маркерами не только сепсис-индуцированного ОПП, но и разных типов ОПП [11, 13]. Сочетанное исследование sNGAL и uNGAL имеет значимую, специфичную и прогностическую составляющую в предвидении ОПП, особенно у пациентов с уросепсисом, что доказано в исследовании [18], в котором изучена корреляция IL-8, NGAL и молекулы повреждения почек-1 (КИМ-1) в ранней

диагностике ОПП у пациентов с уросепсисом после уретеролитотрипсии. Авторы установили, что значения IL-8, NGAL и КИМ-1, определяемые в моче через 4, 12, 24 и 48 ч, в группе ОПП были значительно выше, чем в группе пациентов без ОПП ( $p < 0,01$ ). Статистический анализ ROC показал, что сочетанное исследование IL-8, NGAL и КИМ-1 в моче через 12 ч имело большую площадь под кривой (AUC), чем у изолированного биомаркера, а чувствительность и специфичность комбинированного метода составили 98,2% и 96,7% соответственно. Корреляционный анализ Пирсона показал, что уровни NGAL в моче через 4, 12, 24 и 48 ч у пациентов с ОПП положительно коррелировали с уровнями КИМ-1 и IL-18 в моче ( $p < 0,01$ ). Следовательно, комбинированное определение молекулярных биомаркеров в моче через 12 ч после уретеролитотрипсии позволило улучшить диагностические показатели, что значимо в ранней диагностике ОПП у пациентов с уросепсисом.

Липополисахарид – молекулярный биомаркер, являющийся мощным структурным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий и выступающий в макроорганизме в качестве эндотоксина. Толл-подобные рецепторы, которые присутствуют в жировой ткани, мембране моноцитов, макрофагов, миелоидных, эндотелиальных, тучных клеток, а также клеток эпителия кишечника, специфичны для ЛПС, и их «избыточная» концентрация в сыворотке крови приводит к развитию острой воспалительной эндотоксемии, дисфункции эндотелия и ассоциированным с SIRS жизнеугрожающим состояниям – сепсису и СШ [11, 12]. В работе [26] авторы исследовали регуляторный механизм реагирующих на эндотоксин микроРНК в толл-подобных рецепторах и передаче сигналов цитокинов с использованием линии моноцитарных клеток человека, обработанных антигеном ЛПС. В исследовании было доказано, что экспрессия двух микроРНК в толл-подобном рецепторе значительно подавлялась у пациентов с грамотрицательным уросепсисом по сравнению со здоровыми добровольцами. Используя модель *in vitro* с линией моноцитарных клеток человека, ученые продемонстрировали, что стимуляция ЛПС подавляет экспрессию микроРНК в клеточной линии толл-подобных рецепторов у пациентов с грамотрицательным уросепсисом. Кроме того, данные экспериментов *in vitro* показали, что антибактериальная терапия может вызывать высвобождение ЛПС из внешней мембраны грамотрицательных бактерий. М. Luchi и соавторы [27] провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучали влияние имипенема и цефтазидима на синтез ЛПС у пациентов с ИМП, вызванными грамотрицательными бактериями. В работе не установлено различий в уровнях ЛПС плазмы в группах пациентов как в течение первых 8 ч, так и последующего времени после введения антибактериальных препаратов. Исследователи пришли к выводу, что, если существуют различия в отношении высвобождения ЛПС имипенемом и цефтазидимом, то эти различия не показательны в проведенном клиническом исследовании, с тщательно

отобранными группами пациентов и верифицированными грамотрицательными ИМП. Следовательно, ЛПС является эффективным триггером воспалительной реакции при ИМП, вызванными грамотрицательными микроорганизмами, что коррелирует с патогенезом уросепсиса и СШ.

Проэнкефалин A 119–159 (penKid) является суррогатным молекулярным биомаркером нестабильного эндогенного опиоидного пептида энкефалина. Известно, что энкефалины участвуют в различных физиологических процессах, связывая опиоидные рецепторы, среди которых  $\gamma$ -опиоидные экспрессируются во многих тканях организма, но особенно с высокой плотностью – в почечной [15]. В исследовании [28], проведенном у пациентов с сепсисом, находившихся в отделении реанимации интенсивной терапии, было доказано, что penKid является высокоспецифичным молекулярным биомаркером острой почечной дисфункции. Кроме того, в работе доказано, что в отличие от других молекулярных биомаркеров для прогнозирования ОПД, penKid остается высокоспецифичным показателем почечной дисфункции, несмотря на генерализованный воспалительный процесс, поскольку концентрации биомаркера остаются низкими при отсутствии почечной дисфункции у пациентов с сепсисом. Исследователи установили, что penKid может нести ценную информацию при мониторинге пациентов, предрасположенных к сепсису, особенно пациентов с нормальными значениями креатинина крови. Авторы не исключают тот факт, что penKid, являясь независимым предиктором дисфункции почек, в течение 48 ч у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек, несмотря на коррекцию СКФ, способствует своевременному выявлению пациентов с субклиническим течением ОПД, что особенно значимо в ИЛ, в частности при проведении превентивной заместительной почечной терапии.

Мидкин (МК) – полипептид с различными биологическими функциями, такими как миграция воспалительных клеток и антиапоптотический эффект, которые изменчивы у пациентов с сепсисом и СШ [11, 13]. Эти изменения вызваны генерализованной гипоксией и гипоперфузией тканей при сепсисе, а значит, МК можно использовать для дифференциальной диагностики SIRS и сепсиса у пациентов, предрасположенных к острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) и СШ. В почках МК экспрессируется как в проксимальных клетках, так и в эпителиальных клетках дистальных канальцев нефрона почки и в меньшей степени – в эндотелиальных клетках, и индуцируется окислительным стрессом через активацию фактора 1- $\alpha$ , вызванного гипоксией [29]. В проведенном исследовании [30] установлена связь развития сепсиса и СШ с изменениями концентраций МК в крови путем проспективного перекрестного исследования пациентов с 5-дневным наблюдением. Высокие уровни МК (>1000 нг/л) были выявлены у 63% пациентов с сепсисом и у 19% пациентов с SIRS, тогда как высокие

концентрации (>5000 нг/л) были обнаружены и оставались повышенными у 16% пациентов с СШ. Аналогичным образом стабильно высокий уровень МК наблюдался у пациентов с ОССН, требующей замещения функции внешнего дыхания путем искусственной вентиляции легких, по сравнению с группой пациентов без дисфункции систем кровообращения и газообмена. Что касается возбудителя, то грамположительные инфекции были связаны с высоким уровнем МК. М. Krzystek-Корраска и коллеги [30] считают, что сочетанная гипоксия и гипоперфузия тканей вследствие сепсиса и СШ, по-видимому, способствуют повышению МК, что требует дальнейших исследований по изучению МК в качестве молекулярного биомаркера сепсиса у пациентов, подверженных риску развития ОССН и СШ.

Следовательно, ранняя рутинная диагностика дисбаланса биомаркеров, синтезируемых в организме при SIRS, способствует выявлению причинно-следственной связи в патофизиологии развития и своевременному персонифицированному ИЛ жизнеугрожающих состояний при генерализации острого воспалительного процесса, что позволит снизить затраты на госпитализацию и летальность пациентов уронефрологического профиля с ИМП.

**Заключение.** Внедрение ранних молекулярных биомаркеров бактериальной инфекции в рутинный алгоритм диагностики SIRS у пациентов уронефрологического профиля послужит основой предвидения сепсиса / СШ путем применения своевременной персонифицированной хирургической тактики и ИЛ.

### Список литературы

1. Садчиков Д.В., Кулигин А.В., Зеулина Е.Е. Функциональный системный подход к больному в критическом состоянии: учебное пособие. Саратов: Издательский центр Саратовского государственного медицинского университета, 2021. 445 с.
2. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (этиология). М.: Медгиз, 1962. 176 с.
3. Caron F., Galperine T., Fleteau C., Azria R., Bonacorsi S., Bruyère F., Cariou G., Clouqueur E., Cohen R., Doco-Lecompte T., Elefant E., Faure K., Gauzit R., Gavazzi G., Lemaitre L., Raymond J., Senneville E., Sotto A., Subtil D., Trivalle C., Merens A., Etienne M. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2018. vol. 48. № 5. P. 327-358.
4. Учваткин Г.В., Гайворонский Е.А., Слесаревская М.Н. Уросепсис. Патогенез, диагностика и лечение // Урологические ведомости. 2020. Т. 10. № 1. С. 81-91.
5. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей (Часть 2). Учебно-методические рекомендации № 78.

Москва. ИД «АБВ-пресс», 2018. 26 с.

6. Goveas B. Urosepsis: A simple infection turns toxic. *Nurse Practitioner*. 2017. vol. 15. № 42 (7). P. 53-54.
7. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest*. 1997. № 112. P. 235-243.
8. Levy M.M., Artigas A., Phillips G.S., Rhodes A., Beale R., Osborn T., Vincent J.-L., Townsend S., Lemeshow S., Dellinger R.P. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: A prospective cohort study. *Lancet Infectious Diseases*. 2012. № 12. P. 919-924.
9. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003. № 348. P. 138-150.
10. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. № 315. P. 801-810.
11. Золотов А.Н., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Орлов Ю.П. Биомаркеры сепсиса: патофизиология и диагностические возможности // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 1 (47). С. 59-66.
12. Вельков В.В. Сепсис и острое повреждение почек – дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2019. Т. 1. № 4. С. 65-81.
13. Opal S.M. Endotoxin and cytokine detection systems as biomarkers for sepsis-induced renal injury. *Contributions to Nephrology*. 2007. № 156. P. 220-226.
14. Кулабухов В.В., Кудрявцев А.Н., Клеузович А.А., Чижов А.Г., Раевская М.Б. Диагностическое значение молекулярных биомаркеров инфекционного процесса при скрининге по критериям Сепсис-3 // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 5. С. 58-66.
15. Lesko L.J., Atkinson A.J. Use of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Drug Development and Regulatory Decision Making: Criteria, Validation, Strategies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001. vol. 41. № 1. P. 347-366.
16. Angeletti S., Battistoni F., Fioravanti M., Bernardini S., Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012. № 51. P. 1059-1067.
17. Hughes S.F., Moyes A.J., Lamb R.M., Ella-Tongwiis P., Bell C., Moussa A., Shergill I. The role

of specific biomarkers, as predictors of post-operative complications following flexible ureterorenoscopy (FURS), for the treatment of kidney stones: a single-centre observational clinical pilot-study in 37 patients. *BMC Urology*. 2020. vol. 14. № 20 (1). P. 122.

18. Tan D., Zhao L., Peng W., Wu F.H., Zhang G.B., Yang B., Huo W.Q. Value of urine IL-8, NGAL and KIM-1 for the early diagnosis of acute kidney injury in patients with ureteroscopic lithotripsy related urosepsis. *Chinese Journal of Traumatology*. 2021. № 11. P. 1008-1275.

19. Becker K.L., Snider R., Nylen E.S. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. *British Journal of Pharmacology*. 2009. № 159. P. 253-264.

20. Samsudin I., Vasikaran S.D. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clinical Biochemist Reviews*. 2017. № 38. P. 59-68.

21. Moretti D., Ramirez M.M., Settecase C.J., Bagilet D.H., Quaglino M.B. Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis. *Medicina Intensiva*. 2013. № 37. P. 156-162.

22. Luo X., Yang X., Li J., Zou G., Lin Y., Qing G., Yang R., Yao W., Ye X. The procalcitonin / albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine*. 2018. № 97. P. e11078.

23. Trunova K.A. Presepsin as a sepsis biomarker. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018. vol. 11. № 1. P. 64-70.

24. Чернова Ю.Г., Неймарк А.И., Момот А.П. Роль пресепсина в оценке тяжести и эффективности лечения гнойного пиелонефрита // *Урология*. 2018. № 5. С. 22-26.

25. Vigué B., Leblanc P.-E., Moati F., Pussard E., Foufa H., Rodrigues A., Figueiredo S., Harrois A., Mazoit J.-X., Rafi H., Duranteau J. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: Results of the ENVOL study. *Critical Care*. 2016. № 20. P. 1-9.

26. How C.K., Hou S.K., Shih H.C., Huang M.S., Chiou S.H., Lee C.H., Juan C.C. Expression profile of MicroRNAs in gram-negative bacterial sepsis. *Shock*. 2015. vol. 43. № 2. P. 121-127.

27. Luchi M., Morrison D.C., Opal S., Yoneda K., Slotman G., Chambers H., Wiesenfeld H., Lemke J., Ryan J.L., Horn D. A comparative trial of imipenem versus ceftazidime in the release of endotoxin and cytokine generation in patients with gram-negative urosepsis. Urosepsis Study Group. *Journal of Endotoxin Research*. 2000. vol. 6. № 1. P. 25-31.

28. Rosenqvist M., Brnton K., Hartmann O., Bergmann A., Struck J. & Melander O. Proenkephalin a 119–159 (penKid) – a novel biomarker for acute kidney injury in sepsis: an observational study. *BMC Emergency Medicine*. 2019. vol. 19. № 1. P. 75.

29. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., KocZorawska E. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary

interventions. *BioMed Research International*. 2015. vol. 2015. P. 879509.

30. Krzystek-Korpacka M., Mierzchala M., Neubauer K., Durek G., Gamian A. Midkine, a multifunctional cytokine, in patients with severe sepsis and septic shock: A pilot study. *Shock*. 2011. № 35. P. 471-477.