




REVIEW

Open Access

Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review



Tatiana Barichello^{1,2*} , Jaqueline S. Generoso¹, Mervyn Singer³ and Felipe Dal-Pizzol¹

Биомаркеры сепсиса: больше, чем просто лихорадка и лейкоцитоз — описательный обзор

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2022 год*

Абстракт

Биомаркер характеризует измеримый и воспроизводимый показатель клинического состояния пациента. Биомаркеры полезны для диагностики, прогнозирования, раннего распознавания заболеваний, стратификации риска, соответствующего лечения (тераностика) и обогащения клинических исследований для пациентов с сепсисом или с подозрением на сепсис. В этом описательном обзоре мы стремимся ответить на вопрос: «Предсказывают ли биомаркеры у пациентов с сепсисом или септическим шоком смертность, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) или органныю дисфункцию?» Мы также обсуждаем роль про- и противовоспалительных биомаркеров и биомаркеров, связанных с проницаемостью кишечника, повреждением эндотелия, дисфункцией органов, нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждением головного мозга и краткосрочной и долгосрочной смертностью. Для сепсиса идентифицирован ряд биомаркеров, включая молекулы распознавания жидкофазных паттернов (PRM), систему комплемента, цитокины, хемокины, молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), некодирующие РНК, микро-РНК, рецепторы клеточных мембран, клеточные белки, метаболиты, и растворимые рецепторы. Мы также предоставляем обзор биомаркеров иммунного ответа, которые могут помочь идентифицировать или дифференцировать синдром системного воспалительного ответа (SIRS), сепсис, септический шок и сепсис-ассоциированную энцефалопатию. Тем не менее, необходима значительная работа для определения оптимальных комбинаций биомаркеров, которые могут улучшить диагностику, лечение и исходы пациентов.

Ключевые слова: биомаркер, системный воспалительный ответ, сепсис, септический шок, сепсис-ассоциированная энцефалопатия.

Введение

Биомаркер характеризует измеримый показатель биологического статуса при нормальных и патогенных процессах. Это может быть полезно в качестве тераностики для выявления подходящих пациентов для терапевтического вмешательства и титрования степени и/или продолжительности вмешательства. Биомаркер должен быть точным и воспроизводимым. В идеальном сценарии биомаркер (или комбинация биомаркеров) должен обеспечивать как высокую специфичность, так и чувствительность для диагностики состояния, но любой из них может быть адекватным в качестве «подтверждающего» или «исключающего» теста.

Сепсис представляет собой нарушение регуляции иммунного ответа на инфекцию, что приводит к органной дисфункции [1]. Биомаркеры реакции хозяина играют решающую роль в диагностике, раннем распознавании органной дисфункции, стратификации риска, прогнозировании и ведении пациентов, включая рациональное использование антибиотиков. Биомаркеры также могут быть полезны для обогащения исследований с целью выявления подходящих пациентов и/или классификации риска для вмешательства. Широкий спектр биомаркеров, измеряемых с помощью множества различных технологий, исследуется для быстрой диагностики синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), который представляет собой чрезмерную защитную реакцию организма на стресс-фактор (например, инфекция, травма, операция, острое воспаление, ишемия или реперфузия, рак) [2] или для раннего выявления вызванной инфекцией органной дисфункции (сепсис). Кроме того, экспресс-оценка органной недостаточности, связанной с сепсисом (qSOFA), предназначена для того, чтобы заподозрить сепсис и побудить к дополнительным действиям; хотя qSOFA не заменяет SIRS [3]. Эти биомаркеры включают измерение белков острой фазы, цитокинов, хемокинов, молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP), маркеров эндотелиальных клеток, маркеров поверхности лейкоцитов, некодирующих РНК, микро-РНК и растворимых рецепторов, а также метаболитов и экспрессии генов (транскриптомика - *идентификация всех матричных РНК, кодирующих белки, определение количества каждой индивидуальной микро-РНК, определение закономерностей экспрессии всех генов, кодирующих белки*). Биомаркеры могут помочь разделить пациентов с сепсисом на биологические фенотипы, например, гиперовоспалительный или иммунодепрессивный. Биомаркеры также можно использовать для определения проницаемости кишечника, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вероятности повторной госпитализации и долгосрочных результатов [4,5].

При репликации возбудителя высвобождаются эндо- и экзотоксины, а также ДНК. Эти составляющие называются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) [6,7]. PAMP распознаются как паттерн-распознающими рецепторами (PRRs), так и не-паттерн-распознающими рецепторами (non-PRRs), которые



являются важными компонентами иммунной системы [8,9]. PRRs включают несколько семейств, в том числе - Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), рецепторы, подобные гену I, индуцируемому ретиноевой кислотой (RLR), лектиновые рецепторы С-типа (CLR) и внутриклеточные ДНК-чувствительные молекулы. К non-PRR относятся рецепторы конечных продуктов усиленного гликирования (RAGE), триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (TREM), и рецепторы, связанные с G-белком (GPCR) [10]. Восприятие PAMPs рецепторами иммунных клеток запускает каскад сигнальных путей, которые активируют несколько факторов транскрипции, способствуя выработке и высвобождению про- и противовоспалительных медиаторов, таких как белки острой фазы, цитокины, хемокины, а также антимикробные пептиды, которые необходимы для элиминации инвазивного патогена [11].

Иммунный ответ хозяина и факторы вирулентности патогена будут вызывать повреждение клеток и/или индуцировать клеточный стресс. Это приводит к высвобождению эндогенных молекул, усугубляющих воспалительную реакцию (DAMPs - damage associated molecular pattern). DAMPs распознаются теми же иммунными рецепторами, что и PAMPs [12,13]. Было идентифицировано множество DAMPs, некоторые из которых в настоящее время используются в качестве биомаркеров воспаления. Примеры включают белки и клеточные молекулы, родственные нуклеиновым кислотам, такие как белки теплового шока (HSP), амфотерины – белки 1 высокомолекулярной группы (HMGB-1) и члены семейства S100 [12,14,15]. Иммунный ответ может индуцировать повреждение эндотелия сосудов, нарушая плотные соединения (TJ), повышая проницаемость кишечника и потенциально способствуя перемещению патогенов и/или их PAMPs из кишечника в кровоток и лимфатические сосуды, тем самым усиливая системный воспалительный ответ [16]. Кроме того, увеличение проницаемости ГЭБ позволяет циркулирующим иммунным клеткам проникать в головной мозг, вызывая или усиливая активацию глиальных клеток [17]. Эти события могут вызвать интенсивную и чрезмерную реакцию хозяина, активирующую коагуляционную и фибринолитическую системы, активирующую или подавляющую гормональные, биоэнергетические и метаболические пути и вызывающую макро- и микроциркуляторные изменения с конечным результатом в виде развития полиорганной дисфункции. За последние несколько десятилетий исследователи изучили каждую стадию воспалительной реакции при SIRS, сепсисе и септическом шоке, метаболиты, связанные с воспалительными каскадами, и клеточные компоненты, которые можно было бы использовать в качестве биомаркеров. Эти биомаркеры могут помочь выявить повреждение эндотелия, кишечную проницаемость, органную недостаточность, повреждение ГЭБ и прогнозировать повторную госпитализацию, краткосрочную и долгосрочную смертность и когнитивные последствия у выживших [18].



В этом описательном обзоре мы рассмотрели вопрос: «Предсказывают ли биомаркеры у пациентов с сепсисом или септическим шоком смертность, СПОН или дисфункцию органов?» Исследования были выявлены путем поиска в базах данных PubMed/MEDLINE рецензируемых журнальных статей, опубликованных до октября 2021 года. Поиск в вышеупомянутых базах данных проводился по следующим комбинациям ключевых слов: ("синдром воспалительной реакции" ИЛИ "SIRS" ИЛИ "сепсис" ИЛИ "септический шок" ИЛИ "энцефалопатия, связанная с сепсисом" ИЛИ "SAE") И ("маркеры" ИЛИ "биомаркеры" ИЛИ "биологические маркеры" ИЛИ "биологические показатели" ИЛИ "молекулярный предиктор"). Мы опустили обзорные статьи, исследования *in vitro* и исследования на животных.

Гуморальный врожденный иммунный ответ, цитокины и хемокины

Гуморальный врожденный иммунный ответ состоит из нескольких компонентов, включая молекулы распознавания жидкофазовых паттернов (PRM) и систему комплемента. PRM включают С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный компонент Р (SAP) и пентраксин 3 (РТХ-3) [19]. Повышение уровня СРБ в первую очередь индуцируется интерлейкином-6 (IL-6) и интерлейкином-1 β (IL-1 β), действующими на ген, ответственный за транскрипцию СРБ в острой фазе воспалительного процесса. СРБ представляет собой пентамерный белок-реагент острой фазы, конформация которого способствует запуску активации комплемента и активации тромбоцитов, моноцитов и эндотелиальных клеток [20]. Кроме того, СРБ является одним из наиболее широко используемых и исследованных биомаркеров [21]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании приняли участие 483 взрослых пациента, которые пережили госпитализацию по поводу сепсиса в течение одного года. IL-6, высокочувствительный СРБ (вч-СРБ), растворимый лиганд запрограммированной смерти 1 (sPD-L1), Е-селектин и молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) оценивали в пяти точках в течение и после госпитализации. Сравнивали фенотип с гипервоспалением (высокий уровень IL-6 и вч-СРБ) и фенотип с иммуносупрессией (высокий уровень sPD-L1). По сравнению с нормальным фенотипом, фенотипы гипервоспаления и иммуносупрессии имели более высокие показатели повторной госпитализации через 6 месяцев и показатели смертности в течение 1 года, как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний или рака [22].

Пентраксин (РТХ-3) секретируется макрофагами, дендритными клетками, фибробластами, мезангиальными и глиальными клетками при воздействии патогенов или воспалительных стимулов [19]. Плазменный РТХ-3 оценивали на 1, 2 и 7 сутки у 958 пациентов с сепсисом или септическим шоком, включенных в исследование *ALBIOS - Albumin Italian Outcome Sepsis*. Исследователи оценили возможную связь между уровнями РТХ-3 и клинической тяжестью, дисфункцией органов, лече-



нием и смертностью в течение 90 дней. Уровни РТХ-3 были повышены в начале сепсиса и возрастали с тяжестью заболевания и количеством органных дисфункций. Уровни РТХ-3 снижались между 1 и 7 днями, но это было менее заметно у пациентов с септическим шоком [23]. В проспективном наблюдательном анализе сочетание РТХ-3, IL-6, прокальцитонина и лактата продемонстрировало превосходную эффективность в прогнозировании 28-дневной смертности от всех причин среди пациентов с сепсисом или септическим шоком и превосходило оценку по шкале SOFA [24].

В проспективном пилотном исследовании маркеров активации комплемента при сепсисе были отмечены повышенные уровни C4d (в 3,5 раза), Bb (в 6,1 раза), C3 (в 0,8 раза), C3a (в 11,6 раза) и C5a (в 1,8 раза) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [25]. В другом исследовании из 49 пациентов с сепсисом у 34 развился ДВС-синдром, восемь умерли. Пациенты с ДВС-синдромом имели более низкие уровни C3 и более высокие уровни SC5b-9. При стратификации по квартилю SC5b-9 (нг/мл: низкий: <260, средний: 260–342, высокий: 343–501, самый высокий: >501) параметры коагуляции были наиболее нарушены в самом высоком квартиле с длительной тромбоцитопенией и более высокой летальностью (33%) [26].

Активация паттерн-распознающих рецепторов (PRRs) завершается стимуляцией факторов транскрипции, что приводит к экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-1 β , IL-6 и интерфероны (IFN). Эти медиаторы воспаления необходимы для защиты хозяина от патогенов и активации адаптивного иммунного ответа. В ретроспективном исследовании оценивали широкий набор цитокинов и обнаружили, что уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, IL-10 и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) были повышены в острой фазе сепсиса как у критических, так и у некритических больных. Кроме того, уровни IL-10 (1-й, 2-й и 4-й дни), IL-6 и PAI-1 (2-й и 4-й дни) и IL-8 (4-й день) повышались у пациентов в критическом состоянии по сравнению с некритическим состоянием больного [27]. Таким образом, уровни vC-СРБ, IL-6 и PAI-1 в кровотоке могут быть полезны при стратификации гипервоспалительного фенотипа пациента.

DAMPs

DAMPs представляют собой эндогенные опасные молекулы, высвобождаемые из поврежденных или подвергшихся стрессу клеток. Эти молекулы активируют врожденную иммунную систему посредством взаимодействия с PRRs. DAMPs вносят вклад в защиту хозяина, но также могут способствовать патологическим воспалительным реакциям. Кальпротектин, белок, обнаруженный в цитозоле нейтрофилов и макрофагов, высвобождается при клеточном стрессе или повреждении. В исследовании смешанной популяции уровни кальпротектина в плазме были выше при сепсисе, чем у пациентов с травмами и другими заболеваниями. Уровни кальпротектина были выше у пациентов, которые умерли в течение 30 дней. Уровни прокальцитонина

плазмы не отличался между группами или как прогностический фактор исхода. Анализ ROC, используемый для биомаркера сепсиса, показал более высокое значение площади под кривой (AUC) для кальпротектина (AUC: 0,79) по сравнению с прокальцитонином (AUC: 0,49) [28].

В проспективном исследовании оценивали IL-6, HMGB-1 и липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), у 14 пациентов с сепсисом и 16 пациентов без сепсиса, поступивших в отделение интенсивной терапии. У пациентов с сепсисом снижение уровня IL-6 было связано с выживаемостью в отделении интенсивной терапии; уровни NGAL повышались у умерших, в то время как уровни HMGB-1 оставались неизменными как у выживших, так и у умерших независимо от осложнений [29].

Эндотелиальные клетки и маркеры ГЭБ

Первым этапом повреждения эндотелия и ГЭБ является расщепление и разрушение белков с последующим высвобождением их в кровоток. Эти белки или пептиды могут быть оценены как маркер целостности эндотелиальных клеток и ГЭБ [30]. Плазменные уровни окклюдина (OCLN), клаудина-5 (CLDN-5), замыкающего контакта 1 (*тип межклеточного соединения, который заключается в максимально плотном механическом сцеплении клеток посредством белков, препятствующем транспорту веществ через интерстициальное пространство*) (ZO-1), прокальцитонина и лактата оценивали у 51 пациента с сепсисом. Повышенные уровни OCLN и ZO-1 ассоциировались с тяжестью заболевания и положительно коррелировали со шкалой APACHE-II, SOFA и уровнями лактата. Прогностическая ценность внутрибольничной смертности ZO-1 была сравнима с таковой для уровней лактата, оценок по шкалам APACHE-II и SOFA, и превосходила OCLN и прокальцитонин [31]. В серии вскрытий головного мозга взрослых, умерших от сепсиса, у 38% не было экспрессии OCLN в эндотелии церебральных микрососудов. Повреждение ГЭБ было связано с более высокими максимальными баллами по шкале SOFA и уровнями прокальцитонина >10 мкг/л. Повреждение ГЭБ в мозжечке чаще встречалось при значениях СРБ >100 мг/л [32]. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), растворимый E-селектин (sE-селектин), растворимая молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), растворимая молекула адгезии сосудистых клеток 1 (sVCAM-1) и PAI-1 оценивались в других исследованиях. Все эти оцененные эндотелиальные биомаркеры ассоциировались с тяжестью сепсиса. sFlt-1 имел самую сильную связь с оценкой по шкале SOFA, в то время как sFlt-1 и PAI-1 имели наибольшую площадь под кривой для смертности [33].

Синдекан-1 является структурным компонентом эндотелия. Антитромбин, PAI-1, синдекан-1, VCAM-1, E-селектин, IL-1 β , IL-6, IL-8, HMGB-1 и гистон-H3

были повышены у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми добровольцами. У умерших был более высокий уровень синдекана-1 по сравнению с выжившими. В первый день была отмечена связь между уровнями синдекана-1 и показателями по шкалам APACHE-II, SOFA, DIC, гемостатическими маркерами, IL-1 β , IL-8 и PAI-1. Уровни синдекана-1 в 1-й день также были значительно выше у пациентов с ДВС-синдромом и обладали надежной дискриминационной способностью прогнозировать как развитие ДВС-синдрома, так и последующую смертность [34].

Биомаркер сыворотки, кальций-связывающий белок B (S100B), отражает разрушение ГЭБ, повреждение и активацию глиальных клеток. S100B используется для оценки тяжести повреждения головного мозга и прогнозирования исходов инсульта, ЧМТ, энцефалопатии и делирия [35]. Проспективное когортное исследование показало, что значения на третий день для прогнозирования 180-дневной смертности были выше, чем на первый день (0,731 против 0,611) [36]. Пациенты с сепсис-ассоциированной энцефалопатией также имели повышенные уровни S100B. В другом наблюдательном исследовании из 22 пациентов с септическим шоком делирий присутствовал у десяти. Отношение шансов риска развития делирия при S100B >0,15 мкг/л составило 18,0. У пациентов с делирием уровень IL-6 в плазме был выше. Уровни S100B и IL-6 положительно коррелировали [37]. S100B, PAI-1, ангиопоэтин (Ang)-2, ZO-1 и OCLN являются основными биомаркерами, используемыми в настоящее время для оценки сосудистого повреждения и проницаемости ГЭБ.

Маркеры кишечной проницаемости

У пациентов в критическом состоянии наблюдается увеличение проницаемости кишечника, что может вызвать синдром системной воспалительной реакции и СПОН [38]. Уровни зонулина в плазме были выше у пациентов с сепсисом по сравнению с послеоперационной контрольной группой или здоровыми добровольцами [39]. В другом исследовании сывороточные уровни кишечного белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), были выше у пациентов с сепсисом и еще выше у пациентов с септическим шоком. Уровни D-молочной кислоты в сыворотке также были повышены при сепсисе, но не отличались в зависимости от степени тяжести пациента. Ни I-FABP, ни D-молочная кислота не являлись прогностическими факторами [40].

Некодирующие РНК и микро-РНК

Некодирующая РНК (нкРНК) представляет собой молекулу РНК, транскрибируемую с ДНК, но не транслируемую в белки. Микро-РНК представляет собой небольшую некодирующую молекулу РНК, которая участвует в подавлении РНК и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. нкРНК и микро-РНК изучаются как биомаркеры сепсиса. Например, длинный некодирующий транскрипт 1 аденокарци-

номы легкого, связанный с метастазами (lnc-MALAT1) и микро-РНК-125а были повышены у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми добровольцами и положительно коррелировали с оценкой по шкалам APACHE-II и SOFA, креатинином сыворотки, СРБ, TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8. Ось lnc-MALAT1/микро-РНК-125а также была предиктором повышенного риска 28-дневной смертности [41]. В другом исследовании экспрессия lnc-MALAT1 была увеличена у пациентов с ОРДС по сравнению с пациентами без ОРДС (AUROC: 0,674). Умершие по сравнению с выжившими (AUROC: 0,651) положительно коррелировали с оценками по шкалам APACHE-II и SOFA, СРБ, прокальцитонин, TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-17 [42]. Ген 3 длинной некодирующей РНК (lnc-MEG3) и ось lnc-MEG3/микро-РНК-21 были увеличены, тогда как экспрессия микро-РНК-21 была снижена у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми добровольцами. lnc-MEG3 (AUROC: 0,887) и соотношение lnc-MEG3/микро-РНК-21 (AUROC: 0,934) имели высокие значения для прогнозирования повышенного риска сепсиса, в то время как микро-РНК-21 (AUROC: 0,801) давали превосходную прогностическую ценность для снижения риска сепсиса. [43]. Дальнейшее исследование показало, что экспрессия микро-РНК-125а и микро-РНК-125b была повышена у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми добровольцами и предсказывала риск сепсиса — микро-РНК-125а (AUROC: 0,749) и микро-РНК-125b (AUROC: 0,839). Корреляции между микро-РНК-125а и СРБ, TNF- α , IL-6, IL-17 и IL-23 не наблюдалось, однако микро-РНК-125b положительно ассоциировалась с этими цитокинами. Микро-РНК-125а не смогла предсказать риск 28-дневной смертности (AUROC: 0,588) у пациентов с сепсисом, тогда как микро-РНК-125b продемонстрировала лучшие результаты (AUROC: 0,699) [44].

Мембранные рецепторы, клеточные белки и метаболиты

Рецепторы клеточной поверхности представляют собой рецепторы, встроенные в плазматическую мембрану клеток и воздействующие на клеточную передачу сигналов путем приема или связывания с внеклеточными молекулами. После обнаружения таких молекул происходит выработка метаболитов. В одном исследовании кластер дифференцировки (CD)-13, CD14, CD25, CD64 и антиген лейкоцитов человека (HLA-DR) показали приемлемую чувствительность и специфичность для прогнозирования смертности (CD13 AUROC: 0,824; CD64 0,843; и HLA-DR 0,804), в то время как CD14 и CD25 не предсказывали смертность [45]. В дальнейшем исследовании показатели nCD64, прокальцитонина, СРБ и балл по шкале SOFA были выше у пациентов с сепсисом, при этом nCD64 имел самую высокую AUC (0,879) для дифференциации положительной микробной культуры. Это превосходило прокальцитонин (0,868), балл по шкале SOFA (0,701), СРБ (0,609) и количество лейкоцитов. При прогнозировании 28-дневной смертности комбинация nCD64 и шкала SOFA имела



AUROC 0,91 по сравнению с 0,882 при комбинации прокальцитонина и шкалы SOFA [46].

Мета-анализ 19 исследований с участием 3012 пациентов оценивал значение прокальцитонина (AUROC 0,84) и пресепсина (AUROC 0,87) для диагностики сепсиса. Суммарная чувствительность и специфичность составила 0,80 и 0,75 для прокальцитонина и 0,84 и 0,73 для пресепсина [47]. В одном исследовании уровни пресепсина, прокальцитонина, СРБ и лейкоцитов были выше у пациентов с сепсисом, чем в группе SIRS со значениями AUROC 0,954 (пресепсин), 0,874 (прокальцитонин), 0,859 (СРБ) и 0,723 (лейкоциты). Пороговое значение пресепсина для различения сепсиса и SIRS составило 407 пг/мл со значениями чувствительности и специфичности 98,6% и 82,6% соответственно [48]. В исследовании детей с сепсисом уровни TREM-1 были выше у пациентов с септическим шоком [49].

Гормоны и предшественники пептидов

Адреномедуллин (ADM) синтезируется в различных тканях, в том числе в коре надпочечников, почках, легких, кровеносных сосудах и сердце. Он обладает биологическими свойствами, в том числе сосудорасширяющими, инотропными, мочегонными, натрийуретическими и бронхолитическими. В одном исследовании среднерегionalный проадреномедуллин (MR-proADM) был независимым предиктором пяти различных органных нарушений (дыхательная, коагуляционная, сердечно-сосудистая, неврологическая и почечная) по сравнению с лактатом, который является предиктором нарушения работы только трех систем (коагуляционной, сердечно-сосудистой и неврологической), а также прокальцитонином (сердечно-сосудистая и почечная) и СРБ (нет) [50]. MR-proADM наиболее точно выявлял пациентов с высокой вероятностью дальнейшего прогрессирования заболевания по сравнению с другими биомаркерами и клиническими показателями [51]. Всего в рандомизированное контролируемое исследование было включено 1089 человек с сепсисом (142) или септическим шоком (977). Уровень MR-proADM в первые 24 ч после установления диагноза сепсиса ассоциировался с 7-дневной летальностью (AUROC 0,72; $p < 0,001$) и 90-дневной смертностью (AUROC 0,71; $p < 0,001$). Пациенты со снижающимся уровнем прокальцитонина, но постоянно высоким уровнем MR-proADM в 1-й или 4-й день имели значительно более высокий риск летальности 19,1 (8,0–45,9) и 43,1 (10,1–184,0) соответственно [52]. В другом ретроспективном обсервационном исследовании у взрослых пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, измеряли уровни биоактивного ADM. Это исследование включало в общей сложности 1867 пациентов, 632 пациента с сепсисом и 267 пациентов с септическим шоком. Медиана биоактивного ADM составила 74 пг/мл у пациентов с сепсисом, 107 пг/мл при септическом шоке и 29 пг/мл у пациентов без сепсиса. Связь повышенного уровня биоактивного ADM и летальности у пациентов с сепсисом и в популяции в

отделении интенсивной терапии привела к ОШ 1,23 и 1,22 соответственно [53]. Кроме того, MR-proADM потенциально устраняется с помощью непрерывной заместительной почечной терапии [54].

NT-proBNP представляет собой неактивный прогормон, вырабатываемый сердцем и высвобождаемый в ответ на изменения внутрисердечного давления. Более высокие уровни NT-proBNP через 24 часа после начала сепсиса были связаны с более низкими показателями по шкале SPPB (*Short Physical Performance Battery - краткий набор тестов по оценке физической производительности*) через 12 месяцев и более низкой силой захвата кисти через 6 и 12 месяцев наблюдения. Таким образом, уровни NT-proBNP во время острой фазы сепсиса могут быть ценным индикатором повышенного риска долговременного нарушения физической функции и мышечной силы у выживших после сепсиса [55]. В другом исследовании уровни NT-proBNP при поступлении были выше у умерших в стационаре (7908 пг/мл) по сравнению с выжившими (3479 пг/мл). Кривые AUROC для госпитализации и 72-часовые уровни NT-proBNP для госпитальной летальности составили 0,631 и 0,648 соответственно [56].

Прокальцитонин вырабатывается С-клетками щитовидной железы и преобразуется в кальцитонин, при этом прокальцитонин не высвобождается в кровоток. Во время воспалительных процессов прокальцитонин вырабатывается непосредственно путем стимуляции бактериальных компонентов или индуцируется различными медиаторами воспаления, такими как TNF- α , и IL-6. Прокальцитонин и пресепсин имели сходную эффективность в прогнозировании положительных результатов сепсиса со значениями AUROC 0,75 и 0,73 соответственно [57]. Другое исследование дало значения AUROC 0,87 для прокальцитонина и 0,78 для пресепсина при прогнозировании бактериемии [58]. Плазменные уровни пресепсина и прокальцитонина были прогрессивно выше при сепсисе и септическом шоке, чем у пациентов без сепсиса. Пресепсин превосходил прокальцитонин в диагностике тяжелой внебольничной пневмонии [59], в то время как прокальцитонин незначительно превосходил пресепсин в других исследованиях пациентов с сепсисом, поступивших в реанимацию [60]. С другой стороны, MR-proADM имел лучшую прогностическую ценность для септического шока. Это исследование привело к выводу, что прокальцитонин, MR-proADM и пресепсин являются дополнительными биомаркерами, которые могут быть полезны при лечении пациентов с сепсисом. В исследовании, посвященном назначению лечения, в котором сравнивали лечение под руководством прокальцитонина с отсутствием руководства по прокальцитонину, не было выявлено существенной разницы в 28-дневной летальности (25,6% с прокальцитонином против 28,2% без прокальцитонина, $p = 0,34$). Использование прокальцитонина не повлияло на инвестиционные решения, что измерялось частотой терапевтических и диагностических вмешательств. [61].



Биомаркеры, связанные с нейтрофилами

Высокие уровни резистина в первый день пребывания в ОИТ ассоциировались с повышенной вероятностью развития новой органной недостаточности, тогда как высокие уровни миелопероксидазы (МРО) в первый день ассоциировались с повышенным риском развития инцидента органной недостаточности для систем свертывания крови и почек [62].

Растворимые рецепторы

Растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый в миелоидной клетке-1 (sTREM-1), является членом семейства TREM. Этот рецептор обладает прекрасным потенциалом в качестве биомаркера инфекционных заболеваний, поскольку его можно измерять в различных биологических жидкостях, включая сыворотку, плевральную жидкость, мокроту и мочу [63]. Однако мета-анализ 2418 пациентов, включенных в 19 исследований, показал, что сывороточный sTREM-1 имел лишь умеренную точность в диагностике пациентов с подозрением на сепсис [63]. Сочетание sTREM-1 с клиническими переменными обеспечивает более значительную дискриминацию смертности по сравнению с одними клиническими переменными [64]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании уровни растворимого рецептора фактора некроза опухоли типа 1 (sTNFR1) >8861 пг/мл предсказывали 30-дневную смертность [65]. У пациентов с сепсисом или септическим шоком были выявлены более высокие уровни растворимой формы урокиназного рецептора активатора плазминогена (suPAR), прокальцитонина и лактата на 1, 2, 4 и 7 дни госпитализации, при этом лактат и suPAR являются лучшими стратифицирующими факторами риска для подозрения на инфекцию [66]. Уровни suPAR и прокальцитонина были выше у пациентов с сепсисом, чем в группе SIRS со значениями AUROC 0,89 и 0,82 соответственно [67]. Уровни sPD-L1 в сыворотке были повышены у умерших по сравнению с выжившими с аналогичной прогностической точностью для 28-дневной смертности, как по шкалам APACHE II и SOFA [68]. Дополнительную информацию см. в таблицах 1 и 2 в оригинальной версии статьи по адресу <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5> а также на рис. 1.

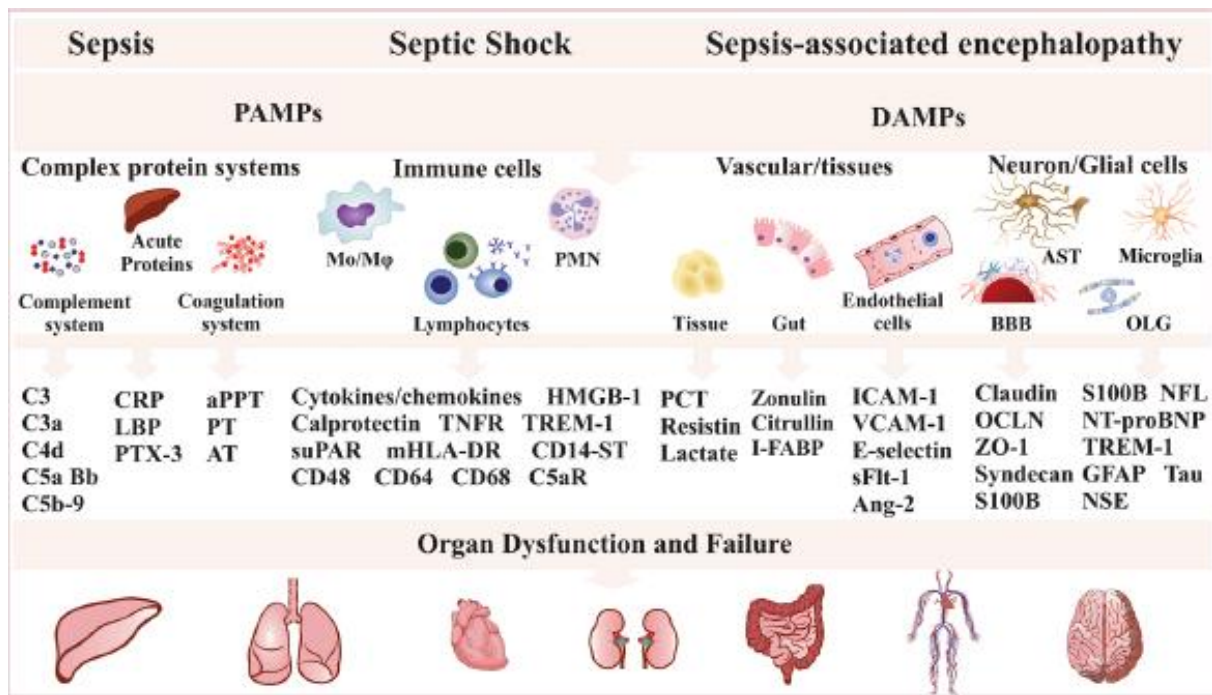


Рис. 1. Биомаркеры сепсиса, септического шока и сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Инфекция запускает каскад сигнальных путей, которые активируют несколько факторов транскрипции и стимулируют провоспалительные медиаторы, такие как белки острой фазы, цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, необходимые для элиминации вторгшихся патогенов. Несбалансированный иммунный ответ хозяина вызывает повреждение эндотелия сосудов, увеличивая проницаемость кишечника и ГЭБ, что приводит к органной дисфункции.

Ang-2 (ангиопоэтин-2), **APP** (белки острой фазы), **aPPT** (активированный частичный тромбопластин), **AST** (астроциты), **AT** (антитромбин), **BBB** (гематоэнцефалический барьер), **C5aR** (рецептор компонента комплемента 5a), **CD** (кластер дифференцировки), **CD14-ST** (растворимый подтип CD14), **CRP** (С-реактивный белок), **DAMPs** (ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны), **GFAP** (глиальный фибриллярный кислый белок), **HMGB-1** (амфотерин, белок 1 высокомолекулярной группы), **ICAM-1** (молекула межклеточной адгезии 1), **I-FABP** (кишечный белок, связывающий жирные кислоты), **LBP** (белок, связывающий липополисахариды), **mHLA-DR** (моноклеточный человеческий лейкоцитарный антиген DR), **Mo** (макрофаг), **NFL** (нейрофиламентный белок), **NSE** (нейронспецифическая энолаза), **NT-proBNP** (N-концевой промозговой натрийуретический пептид), **OCN** (окклюдин), **OLG** (олигодендроцит), **PAMPs** (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), **PCT** (прокальцитонин), **PMNL** (полиморфоядерные лейкоциты), **PT** (протромбин), **PTX-3** (пентраксин-3), **S100B** (кальций-связывающий белок B), **sFlt-1** (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1), **suPAR** (sol рецептора активатора плазминогена урокиназы), **TNFR** (тип рецептора фактора некроза опухоли), **TREM-1** (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1), **VCAM-1** (молекула адгезии сосудистых клеток 1), **ZO-1** (закрывающий контакт 1)



Вывод

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с сепсисом, это заболевание по-прежнему связано с высокой смертностью и длительной когнитивной дисфункцией. В этой области проводятся обширные исследования для проверки биомаркеров, облегчения диагностики сепсиса и обеспечения возможности раннего вмешательства, которое, хотя в первую очередь поддерживает, может снизить риск смерти. Сепсис иногда характеризуется гипервоспалительной реакцией и может сопровождаться иммуносупрессивной фазой, во время которой присутствует полиорганная дисфункция. Биомаркер или панель биомаркеров могут стать новым способом прогнозирования, идентификации или предоставления новых подходов к лечению сепсиса.

Особо пытливым умам литературные ссылки можно посмотреть в оригинальной версии статьи:

Barichello et al. *Critical Care* (2022) 26:14

<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>