

БИОМАРКЕРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА. ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ

С.Г. Щербак^{1,2}, А.М. Сарана^{2,3}, Д.А. Вологжанин^{1,2}, А.С. Голота¹, А.А. Рудь⁴, Т.А. Камилова¹

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сепсис представляет собой клинический синдром, определяемый как нерегулируемый ответ хозяина на инфекцию и приводящий к опасной для жизни дисфункции органов. Как одно из самых катастрофических хирургических осложнений, сепсис остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире с ростом заболеваемости, несмотря на стерильную предоперационную профилактику и введение антибиотиков. Смертность от сепсиса остаётся неизменной уже более 10 лет, а раннее выявление заболевания — наиболее важный фактор выживаемости пациентов. Ранняя и точная диагностика инфекции и органной дисфункции остаётся проблематичной, что подтверждается многочисленными интервенционными испытаниями, которые не привели к улучшению результатов. Эти неудачи отчасти связаны с запоздалым вмешательством, когда у пациента развилась полиорганная недостаточность, и терапевтическое окно возможностей закрылось. Успех иммуномодулирующей и других терапевтических стратегий, который часто достигается в доклинических моделях сепсиса, зависит от их применения на ранних стадиях развития синдрома или даже от упреждающего действия. Способность прогнозировать развитие сепсиса у хирургических пациентов с помощью лабораторного анализа плазмы может оказаться полезной для врачей отделения интенсивной терапии и реанимации. Значительные усилия прилагаются для разработки биомаркеров ранних стадий сепсиса с высокой чувствительностью и специфичностью. Для ранней и точной диагностики, эффективного лечения сепсиса необходимо глубокое понимание патогенетических механизмов. Нарушение регуляции ответа пациента на инфекцию, приводящее к сепсису и септическому шоку, изучается с использованием «омиксных» подходов — протеомики, транскриптомики, метаболомики. Из-за сложности и большого объёма наборов данных становятся необходимыми специальные инструменты анализа данных, так называемое машинное обучение.

Ключевые слова: хирургический сепсис; септический шок; инфекция; дисфункция органов; полиорганная недостаточность; биомаркер; протеомика; транскриптомика; метаболомика; машинное обучение.

Для цитирования: Щербак С.Г., Сарана А.М., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Рудь А.А., Камилова Т.А. Биомаркеры хирургического сепсиса. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций. *Клиническая практика*. 2023;14(2):66–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract346695>

Поступила 25.04.2023

Принята 25.05.2023

Опубликована 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис представляет собой опасную для жизни полиорганную дисфункцию, возникающую в результате нерегулируемой реакции организма на инфекцию, включая острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром) [1], и является основной причиной заболеваемости и смертности госпитализированных пациентов, обуславливающей 20% всех смертей в мире [2]. Ежегодно в мире ре-

гистрируют почти 50 миллионов случаев сепсиса, каждый третий пациент в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) не доживает до 30 дней, около 50% выживших повторно госпитализируются не реже одного раза в год [3].

Сепсис — это синдром, для которого нет стандартного валидированного диагностического теста. Большинство случаев смерти от сепсиса происходит в течение первых 48–72 часов от начала заболевания. Раннее распознавание, позволяющее быстро начать лечение, имеет решающее значение

BIOMARKERS FOR SURGICAL SEPSIS. A REVIEW OF FOREIGN SCIENTIFIC AND MEDICAL PUBLICATIONS

S.G. Shcherbak^{1,2}, A.M. Sarana^{2,3}, D.A. Vologzhanin^{1,2}, A.S. Golota¹, A.A. Rud'⁴, T.A. Kamilova¹

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Kirov Military medical academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Sepsis is an unregulated host response to infection resulting in life-threatening organ dysfunction. As one of the most catastrophic surgical complications, sepsis remains a major public health problem worldwide, with increasing incidence despite sterile preoperative prophylaxis and administration of antibiotics. Sepsis mortality has remained unchanged for over a decade, and early recognition continues to be the most crucial factor in survival outcome. Early and accurate diagnosis of infection and organ dysfunction remains problematic, as evidenced by numerous interventional trials that have not resulted in improved outcomes. These failures are partly because of the belated intervention, when the patient developed multiple-organ failure and the therapeutic window of opportunity closed. The success of immunomodulatory and other therapeutic strategies, which is often achieved in preclinical models of sepsis, depends on their use in the early stages of sepsis development or even proactive action. Predicting the development of sepsis in surgical patients using laboratory analysis of plasma may be useful for doctors in the intensive care unit and resuscitation. Significant efforts are being made to develop biomarkers for the early stages of sepsis with high sensitivity and specificity. For early and accurate diagnosis, effective treatment of sepsis requires a deep understanding of the pathogenetic mechanisms. Dysregulation of the patient's response to infection leading to sepsis and septic shock is studied using omic approaches: proteomics, transcriptomics, and metabolomics. Owing to the complexity and large volume of data sets, special data analysis tools, the so-called machine learning, become necessary.

Keywords: surgical sepsis; septic shock; infection; organ dysfunction; multiple organ failure; biomarker; proteomics; transcriptomics; metabolomics; machine learning.

For citation: Shcherbak SG, Sarana AM, Vologzhanin DA, Golota AS, Rud' AA, Kamilova TA. Biomarkers for Surgical Sepsis. A Review of Foreign Scientific and Medical Publications. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):66–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract346695>

Submitted 25.04.2023

Revised 25.05.2023

Published 30.06.2023

для спасения жизни пациента. Требуется точная досимптомная идентификация пациентов, у которых латентно прогрессирует сепсис, при этом ни один из биомаркеров бактериальных инфекций не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью и не пригоден для доклинической диагностики сепсиса [4].

К биомаркерам сепсиса относятся растворимые рецепторы PRR, цитокины, хемокины, эндогенные молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMP), микроРНК, рецепторы клеточных мембран, клеточные белки, метаболиты, растворимые рецепторы и компоненты системы комплемента. Наиболее хорошо описанными DAMP являются фибриноген, фибронектин, внеклеточные нуклеиновые кислоты, гистоны, белки теплового шока

(heat shock proteins, HSP), мочевиная кислота, аденозинтрифосфат, цитохром С, молекулы S100, белки HMGB (high mobility group box) и сывороточный амилоид А [5–7]. Эти биомаркеры можно классифицировать по различным категориям омики: геномика и эпигеномика (изучение генома и поддерживающих его структур), транскриптомика (РНК), протеомика (белки, включая цитокины) и метаболомика.

ПРОТЕОМНЫЕ МАРКЕРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА

Хирургическая операция вызывает воспалительную реакцию организма, которая затрудняет диагностику сепсиса на основании только клинических данных. Абдоминальные операции с нарушением кишечного барьера связаны с высоким риском развития тяжёлых послеоперационных ин-

фекционных осложнений. Пациенты после абдоминальной хирургии составляют до 30% всех пациентов с сепсисом и до 13% пациентов с септическим шоком. У хирургических пациентов сепсис или септический шок могут быть результатом внутрибрюшных инфекций. Нарушение кишечного барьера во время операции облегчает транслокацию бактерий в системный кровоток. В большинстве случаев сразу после хирургического вмешательства имеют место снижение иммунитета хозяина и нестабильное клиническое состояние, а также вызванные операцией изменения гомеостаза, что делает больного уязвимым к инфекционным осложнениям и способствует быстрому прогрессированию сепсиса или септического шока. Раннее выявление инфекционных осложнений на клинически бессимптомной стадии может подсказать оптимальное лечение до развития сепсиса или септического шока, но ранний сепсис сложно отличить от обычной постоперационной воспалительной реакции. Анализ культуры крови может определить наличие бактериемии, но обычно занимает несколько дней, во многих случаях даёт ложноотрицательные результаты и не подходит для раннего выявления инфекции. Именно поэтому продолжают широко использоваться традиционные биомаркеры, такие как количество лейкоцитов, прокальцитонин и С-реактивный белок, хотя они имеют низкую специфичность для того, чтобы отличить бактериальную инфекцию от системной воспалительной реакции, так как вызванный хирургической травмой стресс и без инфекции может привести к повышению уровней этих биомаркеров.

Прокальцитонин

Прокальцитонин (неактивный пропептид кальцитонина) является острофазовым биомаркером системного воспаления при инфекции, травме и хирургическом повреждении и лабораторным индикатором для мониторинга эффективности антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом [8]. В нормальных физиологических условиях сывороточный уровень прокальцитонина очень низок, но быстро повышается при сепсисе. Прокальцитонин является полезным эталонным биомаркером сепсиса, тяжести сепсиса, прогноза сепсиса и септического шока. S. Spoto с колл. [9] утверждают, что прокальцитонин можно применять для оценки эволюции от сепсиса к септическому шоку. Метаанализ прогностической ценности прокальцитонина для сепсиса показал, что прокальцитонин превос-

ходит С-реактивный белок по специфичности и точности [10]. Добавление прокальцитонина к шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — динамическая оценка органной недостаточности) повышает их диагностические возможности и прогностическую ценность относительно септического шока [8]. Другие авторы признают, что хотя прокальцитонин обладает более высокой специфичностью в отношении бактериальной инфекции, чем С-реактивный белок и другие традиционные маркеры, его уровень также может быть повышен в условиях отсутствия инфекции. В поисках более специфичных маркеров они обнаружили, что ценным маркером крови при развитии инфекции может быть пресепсин (растворимая форма CD14) [11].

Пресепсин

Пресепсин (sCD14, рецептор комплексов липополисахаридов с липополисахаридсвязывающим белком) — гликопротеин, экспрессируемый на поверхности клеток врождённого иммунитета при бактериальной инфекции, продуцируется по механизму, связанному с бактериальным фагоцитозом [12]. Уровень sCD14 повышается в кровотоке в ответ на инвазивность хирургической процедуры и сразу (0,5–1 ч) возвращается к нормальному уровню при отсутствии инфекции, но повышается у пациентов с сепсисом в течение 2 часов и достигает пика через 3 часа, тогда как уровень прокальцитонина повышается через 8 часов и достигает пика спустя 24 часа после заражения [13]. Благодаря этому sCD14 позволяет выявить послеоперационную инфекцию на очень ранней стадии. Оценку уровня sCD14 у пациентов можно предложить в качестве рутинного инструмента наблюдения за развитием послеоперационного сепсиса и ответом на лечение для своевременного принятия решения о более агрессивном вмешательстве.

Измерение сывороточных уровней прокальцитонина и sCD14 у пациентов, перенёвших операцию по поводу внутрибрюшной инфекции, повысило диагностическую значимость обоих факторов. При многомерном анализе уровень sCD14 >406,5 пг/мл на момент поступления в ОИТ (OR 4,1), а также уровни sCD14 >1216 пг/мл и прокальцитонина >1685 нг/мл на 3-й день в ОИТ (OR 5,3) оказались значимыми факторами для прогнозирования раннего послеоперационного септического шока. Уровень sCD14 коррелирует с тяжестью сепсиса. Значительно более высокие концентрации sCD14 наблюдаются у пациентов с септическим шоком

по сравнению с пациентами с сепсисом, особенно в течение первых 72 часов. Таким образом, диагностическая точность sCD14 достаточна в раннем послеоперационном периоде для выявления системной инфекции и прогнозирования сепсиса или септического шока на фоне обычной воспалительной реакции у больных, перенёвших интраабдоминальную хирургическую операцию, в первые 6 часов от начала сепсиса [11]. Кроме того, уровень sCD14 в день операции является предиктором 90-дневной летальности [14].

Уровни пресепсина значительно выше при сепсисе, чем при неинфекционной органной недостаточности, и значительно выше у пациентов с септическим шоком, чем при сепсисе. Пороговое значение уровня пресепсина для разграничения сепсиса и неинфекционной органной недостаточности составило 582 пг/мл ($p < 0,001$), а сепсиса и септического шока — 1285 пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с уровнем пресепсина выше порогового (≥ 821 пг/мл) 30-дневная летальность значительно превышает летальность у пациентов с более низким уровнем пресепсина (< 821 пг/мл) [13]. Оценка разными авторами пороговых уровней sCD14 различается, поэтому необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами, чтобы определить оптимальное пороговое значение уровня пресепсина для прогнозирования рисков, связанных с сепсисом.

Панель биомаркеров

Из-за ограниченных аналитических возможностей индивидуальных биомаркеров приходится составлять их комбинации (панель биомаркеров), чтобы охватить различные аспекты септического процесса и достичь диагностической точности и клинической полезности. Сочетание панели биомаркеров с клинической информацией может быть особенно полезным для диагностики сепсиса. Аналитическое обсервационное исследование случай-контроль проведено у пациентов педиатрического ОИТ с клинически диагностированным сепсисом. Протеомный анализ сыворотки выявил 44 белка, по-разному экспрессируемых у пациентов и здоровых детей. Для валидации панели биомаркеров выбраны следующие белки: сывороточный амилоид-A1 (serum amyloid-A1, SAA-1), гликопротеин LRG1 и растворимая α -цепь рецептора IL-2 (sCD25). Все пациенты с сепсисом были положительными минимум по одному из этих белков, а все здоровые доноры — отрицательными, что позволило устано-

вить значение этих белков в диагностике сепсиса с высоким уровнем специфичности и чувствительности и AUC $> 0,9$ (Area Under the Curve). Включение в панель биомаркеров белков из разных фаз ответа на инфекцию повышает её диагностическую ценность. Панель биомаркеров, которая включает белок острой фазы (SAA-1), белок иммуносупрессивной фазы (sCD25) и белок клеточной активации (LRG1), достаточно репрезентативна для различных биологических процессов ответа на инфекцию. В частности, повышение концентрации sCD25 у пациентов с сепсисом более выражено, чем у пациентов с неинфекционным системным воспалением, независимо от тяжести состояния (AUC=0,902). Уровни sCD25 в сыворотке коррелируют с уровнями экспрессии CD25 на активированных Т-клетках. В то время как уровни реагентов острой фазы, таких как прокальцитонин и С-реактивный белок, отражают величину воспалительного ответа, экспрессия CD25 отражает развитие компенсаторного противовоспалительного состояния и, таким образом, предоставляет дополнительную информацию о реакции человека на сепсис в определённый момент времени. Авторы полагают, что данную диагностическую сепсис-специфичную сигнатуру можно использовать вместе с клиническими и другими аналитическими показателями для улучшения диагностики сепсиса у детей, что позволяет начать более раннее лечение. Необходима валидация этих результатов на большой выборке пациентов, но использование белковой панели, состоящей из SAA-1, LRG 1 и sCD25, в протоколах отделений неотложной помощи возможно уже сейчас [15].

У пациентов, перенёвших хирургическое лечение и разделённых в соответствии с послеоперационной клинической картиной на группы неинфицированных, инфицированных, с сепсисом и септическим шоком, были получены образцы крови для выделения нейтрофилов, экстракции и высокопроизводительного секвенирования ДНК. Количественный протеомный анализ крови показал, что экспрессия белков, участвующих в бактерицидной активности нейтрофилов, подавлена у хирургических пациентов с сепсисом. В общей сложности 129 дифференциально экспрессируемых белков отнесены к пяти функциональным категориям: «врождённая иммунная защита», «иммунная регуляция», «клеточный апоптоз», «секреция цитокинов», «метаболическая активность». Экспрессия белков, участвующих в бактерицидной активности нейтрофилов (BPI [bactericidal permeability-increasing

protein], ELANE [elastase], CTSG [cathepsin G], AZU4 [azurocidin], CAMP [cathelicidin antimicrobial peptide] и MPO [myeloperoxidase]), подавлена у септических больных и аномально снижена при септическом шоке. Экспрессия белков, связанных с иммунной регуляцией, включая ITGAM (integrin alpha-M), FCAR (IgA Fc receptor), MMP9 (matrix metalloproteinase 9) и LTF (lactotransferrin), также значительно снижена у пациентов с сепсисом. Подавленная экспрессия хемокина CXCR2 на нейтрофилах и матриксной металлопептидазы, контролирующей трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, свидетельствует о нарушении миграционной активности нейтрофилов у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Напротив, уровни белков, связанных с апоптозом, заметно повышены при сепсисе и септическом шоке. Глобальные вариации протеомных профилей свидетельствуют о нарушении функции нейтрофилов у пациентов с сепсисом, особенно при септическом шоке. Доля моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, также была снижена у пациентов с сепсисом, особенно при септическом шоке. Напротив, апоптоз Т-клеток CD4+ и CD8+ значительно увеличен, а доля клеток Th1 и Th2 резко снижена у пациентов с сепсисом [16].

ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕПСИСА

Досимптомная стратификация пациентов с инфекцией и сепсисом возможна на основании транскрипционных изменений в небольших наборах генов. С этой целью проведено многоцентровое проспективное исследование пациентов, перенёвших серьёзную плановую операцию, с ежедневным сбором образцов крови перед операцией и после неё. Контрольные когорты включали послеоперационных пациентов с неинфекционным системным воспалением (systemic inflammatory response syndrome, SIRS+) или неосложнённым послеоперационным течением (SIRS-). Контрольная группа пациентов SIRS+ является более сложной в диагностическом отношении, так как имеет многие клинические признаки инфекции (лихорадка, тахикардия, нейтрофилия и повышенный уровень С-реактивного белка). Транскриптомный анализ крови проводили в образцах крови, собранных в течение 3 дней до проявления инфекции, и соответствующих образцах контрольных (неинфицированных) пациентов. Из 80 дифференциально экспрессируемых генов для построения прогностических моделей отобраны 25 наиболее пер-

спективных биомаркеров: 7 генов (*B4GALT5*, *AFF1*, *LDLR*, *ATXN7L3*, *LARP4B*, *SLC36A1*, *TRPM2*; AUC >0,85) — на инфицирование по сравнению с моделями SIRS; 12 генов (*ATXN1*, *SLC41A3*, *MED13L*, *STOM*, *B4GALT5*, *MIDN*, *HVCN1*, *LDLR*, *CFLAR*, *SPATA13*, *EIF4G3*, *METTL7B*; AUC >0,90) — на инфицирование по сравнению с моделями SIRS+; 8 генов (*DOK3*, *ICAM2*, *IL1R1*, *LGALS2*, *LSG1*, *RPL13A*, *RPS13*, *SGSH*; AUC >0,75) — на сепсис по сравнению с неосложнённой инфекцией. Этих трёх генных сигнатур достаточно для классификации послеоперационных результатов. Дифференциация сепсиса от всех других клинических проявлений с использованием всех 25 транскриптов позволила достичь AUC=0,84. Это исследование демонстрирует, что пациентов, перенёвших обширную плановую операцию, у которых развилась послеоперационная инфекция с дисфункцией органов (сепсис) или без неё, можно надёжно идентифицировать и дифференцировать от неинфицированных пациентов с помощью транскриптомики за 3 дня до постановки клинического диагноза [17].

Обычно транскриптомные исследования сепсиса сосредоточены на пациентах с клиническими признаками, требующими госпитализации в ОИТ, и отбор проб начинают после того, как у пациента подозревают инфекцию или сепсис. Выборочная хирургическая популяция пациентов идеально подходит для досимптоматического исследования на предмет поиска биомаркеров сепсиса с целью своевременного назначения лечения. Транскриптомные данные показывают, что изменения в экспрессии биомаркеров хозяина являются предиктором более поздних осложнений, связанных с инфекцией. Общий набор генов обнаруживает изменения в течение 3-дневного доклинического периода, но отдельные гены ежедневно давали ещё более сильные сигналы [17].

В транскриптоме периферической крови при сепсисе идентифицированы дифференциально экспрессируемые гены, которые Киотской энциклопедией генов и геномов (KEGG) отнесены к категориям «иммунный ответ», «метаболизм», «окислительное фосфорилирование», «регуляция аутофагии», «VEGF-сигналинг». Взаимодействие иммунного ответа с молекулярными механизмами аутофагии, VEGF-сигналинга, окислительного стресса и метаболизма может быть основным фактором, ведущим к прогрессированию сепсиса. По результатам использования различных методов биоинформатического анализа в диагности-

ческую модель включены 25 генов с максимально различающимися уровнями экспрессии. AUC-сигнатуры из 25 генов составила 0,905 в обучающем наборе и 0,7955 — в валидационном, т.е. модель на основе 25 генов достаточно точно диагностирует сепсис. Среди них гены *ANKRD22*, *GPR84*, *GYG1*, *BLOC1S1*, *CARD11*, *NOG* и *LRG1* дополнительно идентифицированы на основе AUC=0,95 как наиболее релевантные гены-хабы, ассоциированные с молекулярными субтипами сепсиса. У пациентов с сепсисом наблюдаются высокие уровни экспрессии генов *ANKRD22*, *GPR84*, *GYG1*, *BLOC1S1* и *LRG1*, тогда как экспрессия генов *NOG* и *CARD11* резко снижена. Результаты анализа показали, что эти 7 узловых генов могут быть маркерами для ранней диагностики сепсиса. Полученные результаты нуждаются в подтверждении *in vivo* и в клинических исследованиях [18].

В проспективном обсервационном исследовании продемонстрирована клиническая полезность для диагностики инфекций сигнатуры из 11 генов SepsisMetaScore (6 генов с повышенной экспрессией — *CEACAM1*, *ZDHHC19*, *C9orf95*, *GNA15*, *BATF*, *C3AR1* и 5 генов с пониженной экспрессией — *KIAA1370*, *TGFBI*, *MTCH1*, *RPGRIP1*, *HLA-DPB1*) в репрезентативной продольной когорте пациентов с тяжёлыми травмами из хирургических ОИТ. Панель генов SepsisMetaScore способна точно отличить острое инфекционное воспаление от стерильного воспаления с AUC=0,92 и значительно превосходит точность диагностики по уровням прокальцитонина с AUC=0,53 в начале инфекции. Эффективность SepsisMetaScore в выявлении пациентов с риском развития сепсиса должны подтвердить будущие масштабные клинические испытания [19].

Для определения состояния хирургических пациентов с клинически подтверждённым сепсисом использовали показатель тяжести состояния IMX-SEV-2, который эквивалентен и часто лучше других классификаторов для прогнозирования клинических исходов. Алгоритм IMX-SEV-2 представляет собой компонент мультибиомаркерного подхода, основанного на тест-системе InSep (Inflammatix, Burlingame, США), предназначенной для диагностики в месте оказания медицинской помощи с коротким временем обработки. Тест InSep на острую инфекцию и сепсис, в котором используются алгоритмы машинного обучения IMX-SEV (показатель тяжести, обученный на 30-дневной летальности) и IMX-BVN для диагностики инфекции,

анализирует 29 мРНК иммунной системы человека для определения вероятности бактериальной или вирусной инфекции, тяжести состояния и оценки вероятности смерти в течение 30 дней. Транскриптомный классификатор IMX-SEV-2 интерпретирует индивидуальные уровни мРНК 29 генов, описанных в нескольких диагностических/прогностических модулях сепсиса: 1) «усиление инфекции»: *CEACAM1*, *ZDHHC19*, *C9orf95*, *GNA15*, *BATF*, *C3AR1*; 2) «подавление инфекции»: *KIAA1370*, *TGFBI*, *MTCH1*, *RPGRIP1*, *HLA-DPB1*; 3) «бактериально-вирусное усиление»: *HK3*, *TNIP1*, *GPA1*, *CTSB*; 4) «бактериально-вирусное подавление»: *IFI27*, *JUP*, *LAX1*; 5) «повышение летальности»: *DEFA4*, *CD163*, *RGS1*, *PER1*, *HIF1A*, *SEPP1*, *C11orf74*, *CIT*; 6) «снижение летальности»: *LY86*, *TST*, *KCNJ2*. Индекс IMX-SEV-2 коррелирует с другими показателями воспалительной реакции (уровень IL-6) и физиологических нарушений по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; оценка физиологических нарушений и риска смерти в ОИТ), так как он основан на транскриптомных изменениях, которые количественно определяют величину воспалительной реакции в образцах крови, собранных через 12–24 часа от начала предполагаемого сепсиса, а результаты легко интерпретировать и использовать врачом в течение 30 минут. Анализ этого набора мРНК предоставит врачу информацию для обновления и адаптации стратегии интенсивной терапии к индивидуальным потребностям пациента. Результат «низкая степень тяжести» может быть рассмотрен для подхода «продолжать курс лечения», тогда как результат «высокая степень тяжести» — для более раннего и агрессивного вмешательства по поддержке органов [20].

На основании клинических и микробиологических критериев K.L. Kalantar и соавт. [21] распределили пациентов в критическом состоянии в группы пациентов с сепсисом и пациентов с SIRS. Затем авторы провели комплексное секвенирование метагеномной РНК и ДНК хозяина и патогена из цельной крови и плазмы пациентов и создали универсальный диагностический классификатор сепсиса на основе сигнатур генной экспрессии. Из 62 дифференциально экспрессируемых генов плазмы 28 были значимыми в анализе цельной крови. Примечательно, что некоторые из наиболее дифференциально экспрессируемых генов ранее зарегистрированы как биомаркеры сепсиса (например, усиленная экспрессия *CD177*, подавленная экспрессия *HLA-DRA*), что предполагает биологи-

чески значимую транскриптомную сигнатуру плазменной РНК. В табл. 1 приведены 50 наиболее часто дифференциально экспрессируемых генов из транскриптома цельной крови пациентов с микробиологически подтверждённым сепсисом и пациентов без признаков инфекции (с неинфекционным системным воспалением).

Анализ обогащения набора генов — метод, который идентифицирует в наборе данных группы генов с общими биологическими функциями, — продемонстрировал у пациентов с сепсисом активацию генов, связанных с дегрануляцией нейтрофилов, сигналингом врождённого иммунитета, сопутствующим подавлением путей, связанных с трансляцией и процессингом рибосомной РНК. Разработанная интегральная диагностическая модель идентифицирует 99% случаев микробиологически подтверждённого сепсиса и предсказывает сепсис в 74% подозреваемых и 89% неопределённых случаев. Таким образом, интеграция транскриптома хозяина и метагеномного обнаружения патогенов по нуклеиновым кислотам цельной кро-

ви является перспективным инструментом для диагностики сепсиса [21].

Пациенты с сепсисом могут быть стратифицированы по степени риска на основе их профилей генной экспрессии на момент постановки диагноза. Транскриптомные модели отражают биологические реакции пациента и являются потенциально ценным клиническим инструментом для прогноза и определения дисфункции хозяина, ответственной за сепсис. Предикторы, основанные на экспрессии генов в цельной крови, добавляют значительную прогностическую ценность к стандартным клиническим показателям, хотя не обязательно представляют собой ключевые узлы в патофизиологии сепсиса. Анализ дифференциально экспрессируемых генов из четырёх прогностических моделей (табл. 2) позволил получить интегральную модель из 58 генов (31 активированный и 27 подавленных) [22].

Результаты исследования подтверждают ассоциацию сепсиса с незрелыми нейтрофилами и воспалением, так как отмечается повышение уровня

Таблица 1 / Table 1

**Дифференциально экспрессируемые при сепсисе гены цельной крови /
Whole blood genes differentially expressed in sepsis**

<i>VPS26C</i>	<i>PCOLCE2</i>	<i>MTF1</i>	<i>FIG4</i>	<i>CAPG</i>
<i>RCAN1</i>	<i>VSTM1</i>	<i>PIK3AP1</i>	<i>HP</i>	<i>PPM1M</i>
<i>SDHC</i>	<i>MS4A4A</i>	<i>ZNF438</i>	<i>DACH1</i>	<i>ITGA7</i>
<i>RUNX1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>NLRC4</i>	<i>FAM151B</i>	<i>AP3B2</i>
<i>PLAC8</i>	<i>SEL1L3</i>	<i>CARD6</i>	<i>DDIAS</i>	<i>ANKRD34E</i>
<i>LAIR1</i>	<i>PLEKHG1</i>	<i>DRAM1</i>	<i>PDLIM5</i>	<i>DYTN</i>
<i>COX15</i>	<i>ELMOD3</i>	<i>SYNE1</i>	<i>KCNE1B</i>	<i>PECR</i>
<i>GALNT2</i>	<i>KLHL6</i>	<i>MICU1</i>	<i>EMILIN2</i>	<i>KCTD21</i>
<i>PDGFC</i>	<i>TRIP4</i>	<i>ACER3</i>	<i>SPATC1</i>	<i>PNPLA1</i>
<i>TDRD9</i>	<i>PGM2</i>	<i>SLC25A24</i>	<i>GBA</i>	<i>PITHD1</i>

Таблица 2 / Table 2

**Прогностические модели, основанные на экспрессии генов в цельной крови /
Predictive models based on gene expression in whole blood**

Модель	Направление изменения экспрессии	Гены
Duke	Усиление (5 генов)	<i>TRIB1, CKS2, MKI67, POLD3, PLK1</i>
	Подавление (13 генов)	<i>TGFBI, LY86, CST3, CBFA2T3, RC3TB2, TST, CX3CR1, CD5, MTMR11, CLEC10A, EMR3, DHRS7B, CEACAM8</i>
Sage LR	Усиление (9 генов)	<i>CFD, DDIT4, DEFA4, IFI27, IL1R2, IL8, MAFF, OCLN, RGS1</i>
	Подавление (9 генов)	<i>AIM2, APH1A, CCR2, EIF5A, GSTM1, HIST1H3H, NT5E, RAB40B, VNN3</i>
Sage RF	Усиление (13 генов)	<i>B4GALT4, BPI, CD24, CEP55, CTSG, DDIT4, G0S2, MPO, MT1G, NDUFV2, PAM, PSMA6, SEPP1</i>
	Подавление (4 гена)	<i>ABCB4, CTSS, IKZF2, NT5E</i>
Stanford	Усиление (8 генов)	<i>DEFA4, CD163, PER1, RGS1, HIF1A, SEPP1, C11orf74, CIT</i>
	Подавление (4 гена)	<i>LY86, TST, OR52R1, KCNJ2</i>

нейтрофильного хемоаттрактанта IL-8 и экспрессии генов, кодирующих нейтрофильные антимикробные белки (*DEFA4*, *BPI*, *CTSG*, *MPO*). Эти протеазы азурофильных гранул могут указывать на присутствие очень незрелых нейтрофилов (метамиелоцитов) в крови. Многие из этих генов также участвуют в образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET), приводящем к нетозу (NETosis, форма гибели нейтрофилов). Наряду с иммунными изменениями происходят изменения в экспрессии генов, связанных с гипоксией и энергетическим обменом (*HIF1A*, *NDUFV2*, *TRIB1*). Особый интерес представляет повышение экспрессии *HIF1A*, транскрипционного фактора, индуцированного гипоксией. Эта активация может свидетельствовать либо об усилении цитопатической гипоксии у пациентов с сепсисом, которая прогрессирует до летального исхода, либо о смещении окислительного метаболизма по типу эффекта Варбурга, либо о том и другом. Модификация эффекта Варбурга из-за сепсиса связана с иммунной активацией и иммунодисфункцией. Для подтверждения полученных результатов потребуются проспективные клинические испытания [22].

Сепсис характеризуется гиперактивацией врождённого и нарушением адаптивного иммунитета. Анализ субпопуляций септических лейкоцитов помогает уточнить патогенез заболевания. В частности, состояние пациентов ОИТ с сепсисом отличается от состояния пациентов без сепсиса экстренным гранулопозом, приводящим к увеличению соотношения несегментоядерных (незрелых) и сегментоядерных (зрелых) нейтрофилов в кровотоке. В кровотоке появляются типы гранулоцитарных клеток, которые подавляют Т-клеточный ответ и проявляют другие иммуносупрессивные свойства, тем самым увеличивая риск внутрибольничных инфекций [23]. Тяжёлая органная дисфункция при сепсисе может индуцировать гранулопоз и соответственно изменять экспрессию генов в цельной крови. R. Almansa и соавт. [24] сообщили о корреляции экспрессии генов *ELANE*, *MPO* и *CTSG*, *MMP8* с оценкой по шкале SOFA у хирургических пациентов с сепсисом. Исследование экспрессии генов цельной крови у послеоперационных пациентов ОИТ выявило классификатор из шести генов, включая гранулоспецифичные гены *LCN2*, *LTF*, *OLFM4* и *MMP8*, который превосходит С-реактивный белок, прокальцитонин и количество нейтрофилов по способности выявлять пациентов с послеоперационным септи-

ческим шоком [25]. Транскрипционные профили гранулоцитов отражают постепенное увеличение уровней экспрессии гранулярных маркеров от наименьшего у дооперационных пациентов до повышенного у пациентов с SIRS и ещё более — у пациентов с сепсисом. Три гранулоспецифичных гена (*OLFM4*, *LTF* и *LCN2*) показали менее чем двукратные различия при SIRS по сравнению с дооперационными пациентами, но более чем десятикратно повышенные уровни при сепсисе по сравнению как с SIRS, так и с дооперационным контролем. Гены с повышенной экспрессией при сепсисе по сравнению с SIRS при поступлении в ОИТ представляют собой ключевые сигнатурные гены ранней терминальной гранулоцитарной дифференцировки, а не активации нейтрофилов, как считали ранее на основании классификаторов генов цельной крови при сепсисе [26]. Это функциональное различие согласуется с известными генными классификаторами сепсиса, которые содержат сигнатурный ген азурофильных гранул *PLAC8* [23].

Отбор и валидация генов, дифференциально экспрессирующихся при сепсисе и SIRS, выявили эндолизосомальные ассоциации при сепсисе. На основании транскриптомных данных онтологическая категория «Лизосома» идентифицирована в KEGG как ведущий путь иммунной дисфункции, ассоциированный с сепсисом. Экспрессия сигнатурных генов азурофильных гранул повышена при сепсисе, но не при SIRS, среди них лизосомальные гены *CTSA*, *HEXA*, *GUSB* и *RNASE2*. Этот паттерн экспрессии объясняется большим количеством в крови как промиелоцитов, так и миелоцитов при сепсисе, чем при SIRS. Нельзя исключить, что и зрелые гранулоциты могут внести свой вклад в транскрипционные различия. Это подтверждается повышенной экспрессией эндолизосомальных дифференциально экспрессируемых генов *GUSB*, *HEXA* и *LAIR1* в нейтрофилах крови высокой плотности у пациентов с сепсисом в ОИТ [23].

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ

Сепсис метаболически характеризуется митохондриальной дисфункцией с активацией и гликолиза, и цикла трикарбоновых кислот. Повышенная потребность в энергии и окислительный стресс приводят к изменениям в метаболизме белков и аминокислот. Ведётся поиск метаболитов, которые различают нозологические единицы, такие как дифференциация сепсиса от SIRS и здорового контроля или выживших после сепсиса от невы-

живших. Например, L.B. Kosyakovsky с колл. [27] измерили уровни 411 метаболитов плазмы у пациентов с сепсисом и с помощью метода машинного обучения по шкале значимости выделили 13 молекул, ассоциированных с 28-дневной летальностью: лактат, билирубин, фенилаланин, гликолитохолатсульфат, гликохенодезоксихолат, 3-гидроксиизобутират, кинуренин, индолацетат, β-гидроксиизовалерат, таурохоленат сульфат, 3-метокситирозин, фукоза и гидроксиизовалероилкарнитин. Эти метаболиты связаны с метаболическими путями триптофана, пирувата, фенилаланина, пентозофосфата и желчных кислот [27].

Метаболиты плазмы, особенно в метаболических путях, связанных со смертью (*death-related metabolic pathways DRMP*), различаются у выживших и невыживших после сепсиса. Аберрантными метаболическими реакциями, имеющими наибольшее влияние на летальность сепсиса, являются митохондриальная дисфункция, распад белков и ДНК, а также неконтролируемые воспалительные и иммунные реакции, которые активируют DRMP. Агрегация метаболитов в DRMP приводит к недостаточности органов и, в конечном итоге, к смерти. Пациенты, не пережившие сепсис, обычно имеют значительно более высокие уровни циркулирующих аминокислот с разветвлённой цепью в плазме и сыворотке. Это различие, вероятно, вызвано системным неконтролируемым протеолизом при сепсисе, который способствует повреждению клеток и дисфункции органов. Кроме того, транскриптомный анализ показал повышенную экспрессию генов, связанных с протеасомной деградацией у неперезживших сепсис [22]. К DRMP относятся лизофосфолипидный, митохондриальный и аминокислотный метаболизм. В качестве потенциальных биомаркеров в ROC-анализ включили изолейцин и аланин (аминокислотный метаболизм, $AUC=0,84$), ацетилкарнитин, молочную и пировиноградную кислоту (митохондриальный метаболизм, $AUC=0,78$), лизофосфатидилглицерин и лизофосфатидилхолин (метаболизм лизофосфолипидов, $AUC=0,77$). В метаанализе 21 когорты (1287 пациентов) сепсиса и 2509 метаболитов предсказание смерти с использованием DRMP дало объединённое значение $AUC=0,81$. Анализ DRMP сводит к минимуму расхождения результатов, полученных с помощью различных метаболомных методов, и является более практичным, чем исследование биомаркеров крови, для прогнозирования смертности от сепсиса [28].

Сепсис приводит к гиперметаболизму, высоким затратам энергии из-за повышенных метаболических потребностей. Из-за гиперметаболического состояния, связанного с сепсисом, аминокислотный состав сыворотки крови, отражающий белковый обмен, у больных с сепсисом достоверно отличается от такового у здоровых лиц и больных с неинфекционным воспалением, поэтому и концентрация аминокислот в сыворотке крови у больных с сепсисом и здоровых людей может различаться. Примером того, как метаболомика, включающая в себя анализ нутриентов, может применяться в клинической медицине, является исследование S. Ahn и соавт. [29]. Используя масс-спектрометрию, авторы измерили сывороточные уровни аминокислот и выбрали аминокислоты-кандидаты, которые составили биомаркер сепсиса, основанный на профилировании аминокислот. Изменения концентрации аминокислот, составляющих многофакторный индекс, индуцируются вскоре после бактериального стимула. Наиболее эффективная формула, которая включает в себя аргинин, фенилаланин и коэффициент кинуренин/триптофан, валидирована в независимой когорте пациентов с сепсисом с $AUC=0,931$. Сгенерированный многомерный индекс имеет потенциал прогностического биомаркера, который можно использовать в клинической практике. Поскольку уровни аминокислот в крови являются динамическим показателем и непосредственно отражают физиологическое состояние организма, это может быть преимуществом многомерного индекса, разработанного в этом исследовании.

Аминокислоты триптофан, аргинин и фенилаланин, а также их токсичный метаболит кинуренин, включённые в многофакторный индекс, тесно связаны с метаболическими процессами у больных с сепсисом. Интерферон-γ активирует катаболическое превращение триптофана в кинуренин при сепсисе, поэтому высокий уровень кинуренина и низкий уровень триптофана можно использовать в качестве индикаторов сепсиса. Активация нитрооксидсинтетазы и синтеза оксида азота приводит к усиленному потреблению аргинина, который используется в качестве донора азота. Патопизиология сепсиса ассоциирована с фенилаланином. У пациентов с тяжёлой системной инфекцией и повышенным уровнем фенилаланина смертность значительно выше ($OR=10$). Одно из возможных объяснений состоит в том, что в ответ на тяжёлую инфекцию происходит выброс катехоламинов. Ад-

реналин снижает активность фенилаланингидроксилазы, что может привести к накоплению фенилаланина. Таким образом, патофизиологические механизмы, ассоциированные с этими аминокислотами, тесно связаны с инфекцией, что делает многомерный аминокислотный индекс полезным для различения сепсиса от неинфекционного воспалительного состояния. Хотя детали ассоциаций между инфекцией и этими аминокислотами ещё не установлены, в исследовании S. Ahn и соавт. [29] аминокислотный индекс дифференцировал пациентов с сепсисом и SIRS, состоянием, едва отличным от сепсиса. Добавление других аминокислот не привело к дальнейшему повышению клинической эффективности индекса.

Изменения метаболизма стероидов при сепсисе сложным и зависящим от времени образом влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, адекватная реакция которой на тяжёлые инфекции и сепсис имеет первостепенное значение. Тест на кортикотропин используется для оценки адренкортикального резерва и прогнозирования смертности при септическом шоке [30].

Продемонстрированы опосредованное воспалительными медиаторами снижение синтеза кортикотропина, пролонгированный метаболизм кортикостероидов и снижение чувствительности тканей к стероидам при сепсисе [31]. Исследование глюкокортикоидных и минералокортикоидных стероидов до и после стимуляции аналогом кортикотропина подтверждает хорошо известные и даёт новые данные о функции надпочечников при сепсисе. И глюкокортикоидный, и минералокортикоидный пути активируются при сепсисе, на что указывают повышенные концентрации 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона до стимуляции кортикотропином. Это приводит к повышенному уровню кортизола (но не кортикостерона) по сравнению со здоровыми людьми. После стимуляции кортикотропином ответ кортикостерона ослаблен у больных с сепсисом, а самый низкий кортикостероновый ответ на стимуляцию кортикотропином у пациентов, умерших в стационаре, достоверно отличается от реакций у выживших после сепсиса. Избыток кортизола над кортикостероном после стимуляции кортикотропином связан с повышенным риском развития септического шока и смерти у пациентов, не получавших гидрокортизон. Новым открытием в этом исследовании является нарушение минералокортикоидного стероидогенеза в начале сепсиса. Хотя уровни 11-дезоксикор-

тикостерона (предшественника кортикостерона) были повышены, это не приводило к повышению уровня кортикостерона. Отсутствие эффекта кортикотропина отчётливо выявило это нарушение синтеза кортикостерона, несмотря на высокие уровни предшественников. Такие состояния, как сепсис, по-видимому, препятствуют стимуляции синтеза кортикостерона кортикотропином. Примечательно, что 11 β -гидроксилаза, которая катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон, локализуется на внутренней митохондриальной мембране. Возможно, митохондриальная дисфункция, которая обычно возникает при сепсисе, нарушает этот ферментативный этап. Кортикостерон и отношение кортизола к кортикостерону, которое отражает баланс активации как глюкокортикоидного, так и минералокортикоидного путей, идентифицированы как хорошие предикторы клинического исхода после стимуляции кортикотропином. Супрессия минералокортикоидного пути по сравнению с активацией глюкокортикоидного пути и, соответственно, слишком высокое отношение кортизола к кортикостерону ассоциированы с худшим клиническим исходом. Стимулированное кортикотропином отношение кортизола к кортикостерону $>32,2$ предсказывает внутрибольничную смертность (AUC=0,8; чувствительность 83%, специфичность 78%), а также риск развития шока и 90-дневную летальность [30].

МикроРНК ПРИ СЕПСИСЕ

МикроРНК (miR) представляют собой небольшие молекулы РНК, которые таргетируют мРНК для деградации или ингибирования их трансляции. Благодаря этой способности, микроРНК играют ключевую роль в регуляции множества биологических процессов и клеточных функций, таких как развитие, дифференцировка, гибель клеток и старение, нарушение регуляции их экспрессии связано с развитием онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и метаболических заболеваний. За последние 10 лет выяснилось, что микроРНК являются важным участником патогенеза сепсиса. Для сепсиса характерны ранняя иммунная гиперактивация и поздняя иммуносупрессия. Соответственно, микроРНК, обладающие противовоспалительной активностью, могут быть полезны при раннем сепсисе, но вредны при позднем. Напротив, микроРНК, обладающие провоспалительной активностью, могут быть вредными при раннем сепсисе, но полезными при позднем. Инфек-

ция и стресс модулируют экспрессию микроРНК. Стабильность, простая структура и экспрессия микроРНК в крови и других биологических жидкостях делают их перспективными биомаркерами сепсиса и терапевтическими мишенями [32]. Изучение роли микроРНК в патогенезе сепсиса даёт уникальную возможность открытия новых способов диагностики, прогнозирования и лечения этого заболевания.

Клинически значимые сигнатуры микроРНК в периферической крови

Т-клетки пациентов с сепсисом обладают иммуносупрессивными свойствами, так как экспрессия провоспалительных miR-150 и miR-342 подавлена, в то время как множество противовоспалительных микроРНК, таких как miR-15а и miR-16, активировано. MiR-143 и miR-150 экспрессируются преимущественно в Т-клетках, но сохраняют сильную дискриминационную способность в цельной крови и являются перспективным маркером иммуносупрессии Т-клеток. При септическом шоке экспрессия miR-34а значительно повышена, в то время как экспрессия miR-15а и miR-27а снижена. Комбинированная экспрессия этих трёх микроРНК предсказывает септический шок с AUC=0,78. Анализ *in silico* показал, что эта сигнатура регулирует гены, участвующие в сигналинге VEGF, MAPK и NF-κB, клеточном цикле и апоптозе эндотелиальных клеток. Комбинация сывороточных микроРНК (miR-15а, miR-16, miR-193* и miR-483-5p) и клинических показателей сепсиса предсказывает 28-дневную выживаемость с чувствительностью 88,5% и специфичностью 90,4%. В целом эти результаты указывают на то, что циркулирующие микроРНК могут служить маркером скрининга и мониторинга прогрессирования сепсиса [33].

Во многих исследованиях сообщалось, что микроРНК отличают здоровых доноров от пациентов с сепсисом; отличают сепсис от неинфекционного воспаления; коррелируют с клиническими показателями и секрецией цитокинов; предсказывают смертность. В последнее десятилетие микроРНК находились в центре внимания исследователей сепсиса. Понимание способов действия и влияния микроРНК на воспалительную и антимикробную защиту возросло, что, однако, пока не повлияло на практику лечения сепсиса. Возможно, в будущем стратегии вмешательства с миметиками или антагомирами микроРНК помогут сбалансировать нерегулируемый ответ пациента во время сепсиса.

В идеале полиморфизмы микроРНК также должны быть исследованы. Сепсис представляет собой гетерогенный синдром. Медиаторы, вредные в ранней фазе сепсиса, могут быть полезными в более поздней иммуносупрессивной фазе. Этот принцип распространяется и на микроРНК. Некоторым микроРНК приписывают как про-, так и противовоспалительную активность. Это может объясняться многими причинами, в том числе различиями между условиями *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, исследуемыми органами и типами клеток, а также кинетикой. Именно поэтому в настоящее время клиническое использование микроРНК при сепсисе нереалистично. Потребуется дальнейшие исследования, чтобы безопасно рекомендовать использование микроРНК в качестве биомаркера сепсиса. К сожалению, до сих пор отсутствуют данные клинических исследований сепсиса на основе микроРНК [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис остаётся пока недостаточно изученным синдромом, в отношении которого патогенетическая терапия не разработана до конца. Хотя за последние десятилетия и появилось понимание исключительной сложности патогенеза этого синдрома, накопленные знания всё ещё не нашли воплощения в эффективных методах лечения. Достижения в «омиксных» технологиях молекулярного профилирования позволяют проводить одно-временный многомерный анализ на нескольких молекулярных уровнях, таких как РНК, белки, липиды и другие метаболиты. Предполагается, что в следующей итерации определения сепсиса — «Сепсис-4» — сепсис и септический шок будут определяться не как синдром, а скорее, как группа идентифицируемых заболеваний, каждое из которых характеризуется специфическими клеточными изменениями и биомаркерами. Основными задачами будут стратификация патофизиологических групп в популяции пациентов, которые в настоящее время классифицируются как «септические», и определение терапевтической мишени (мишеней) у отдельного пациента.

Молекулярные механизмы патогенеза сепсиса и его последствий до сих пор определены не полностью. Разработка и внедрение методов прецизионной медицины для пациентов с сепсисом, при которой терапия определяется биомаркерами, отражающими патогенез сепсиса у конкретного больного, будет целью исследований в ближайшие годы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Д.А. Вологжанин, А.А. Рудь — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова, А.М. Сарана — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. S.G. Shcherbak, A.S. Golota — writing the manuscript; A.M. Sarana, S.V. Makarenko, D.A. Vologzhanin, A.A. Rud' — revision and writing the manuscript; T.A. Kamilova, A.M. Sarana — search and analytical work, revision the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miao H, Chen S, Ding R. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics. *Front Immunol.* 2021;12:733537. doi: 10.3389/fimmu.2021.733537
- Vincent JL. Emerging paradigms in sepsis. *EBioMed.* 2022;86:104398. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104398
- Van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54(11):2450–2464. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012
- Pilar-Orive J, Astigarraga I, Azkargorta M, et al. A three-protein panel to support the diagnosis of sepsis in children. *J Clin Med.* 2022;11(6):1563. doi: 10.3390/jcm11061563
- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis. More than just fever and leukocytosis: A narrative review. *Crit Care.* 2022;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Xu W, Huo J, Chen G, et al. Association between red blood cell distribution width to albumin ratio and prognosis of patients with sepsis: A retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2022;9:1019502. doi: 10.3389/fnut.2022.1019502
- Hou H, Yang J, Han Z, et al. Predictive values of the SOFA score and procalcitonin for septic shock after percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2022;50(6):729–735. doi: 10.1007/s00240-022-01366-7
- Spoto S, Fogolari M, De Florio L, et al. Procalcitonin and MR-proadrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathog.* 2019;137:103763. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103763
- Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):5852–5859. doi: 10.1002/jcb.27870
- Jeong YK, Kim EY. Predictive role of changes in presepsin and early sepsis in ICU patients after abdominal surgery. *J Surg Res.* 2022;278:207–215. doi: 10.1016/j.jss.2022.04.072
- Bosch F, Schallhorn S, Miksch RC, et al. The prognostic value of presepsin for sepsis in abdominal surgery: A prospective study. *Shock.* 2020;54(1):56–61. doi: 10.1097/SHK.0000000000001479
- Lee S, Song J, Park DW, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):8. doi: 10.1186/s12879-021-07012-8
- Kang J, Gong P, Zhang XD, et al. Early differential value of plasma presepsin on infection of trauma patients. *Shock.* 2019;52(3):362–369. doi: 10.1097/SHK.0000000000001269
- Pilar-Orive J, Astigarraga I, Azkargorta M, et al. A three-protein panel to support the diagnosis of sepsis in children. *J Clin Med.* 2022;11(6):1563. doi: 10.3390/jcm11061563
- Wang C, Li Q, Tang C, et al. Characterization of the blood and neutrophil-specific microbiomes and exploration of potential bacterial biomarkers for sepsis in surgical patients. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1343–1357. doi: 10.1002/iid3.483
- Lukaszewski RA, Jones HE, Gersuk VH, et al. Presymptomatic diagnosis of postoperative infection and sepsis using gene expression signatures. *Intensive Care Med.* 2022;48(9):1133–1143. doi: 10.1007/s00134-022-06769-z
- Lai Y, Lin C, Lin X, et al. Comprehensive analysis of molecular subtypes and hub genes of sepsis by gene expression profiles. *Front Genet.* 2022;13:884762. doi: 10.3389/fgene.2022.884762
- Thair S, Mewes C, Hinz J, et al. Gene expression-based diagnosis of infections in critically ill patients-prospective validation of the SepsisMetaScore in a longitudinal severe trauma cohort. *Crit Care Med.* 2021;49(8):e751–e760. doi: 10.1097/CCM.0000000000005027
- Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, et al. Current epidemiology of surgical sepsis: Discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. *Ann Surg.* 2019;270(3):502–510. doi: 10.1097/SLA.0000000000003458
- Kalantar KL, Neyton L, Abdelghany M, et al. Integrated host-microbe plasma metagenomics for sepsis diagnosis in a prospective cohort of critically ill adults. *Nat Microbiol.* 2022;7(11):1805–1816. doi: 10.1038/s41564-022-01237-2
- Sweeney TE, Perumal TM, Henao R, et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. *Nat Commun.* 2018;9(1):694. doi: 10.1038/s41467-018-03078-2
- Velásquez SY, Coulibaly A, Sticht C, et al. Key signature genes of early terminal granulocytic differentiation distinguish sepsis from systemic inflammatory response syndrome on intensive care unit admission. *Front Immunol.* 2022;13:864835. doi: 10.3389/fimmu.2022.864835
- Almansa R, Heredia-Rodríguez M, Gomez-Sanchez E, et al. Transcriptomic correlates of organ failure extent in sepsis. *J Infect.* 2015;70(5):445–456. doi: 10.1016/j.jinf.2014.12.010
- Martínez-Paz P, Aragón-Camino M, Gómez-Sánchez EA, et al. Distinguishing septic shock from non-septic shock in post-surgical patients using gene expression. *J Infect.* 2021;83(2):147–155. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.039

26. Schaack D, Siegler BH, Tamulyte S, et al. The immunosuppressive face of sepsis early on intensive care unit-A large-scale microarray meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198555. doi: 10.1371/journal.pone.0198555
27. Kosyakovsky LB, Somerset E, Rogers AJ, et al. Machine learning approaches to the human metabolome in sepsis identify metabolic links with survival. *Intensive Care Med Exp*. 2022;10(1):24. doi: 10.1186/s40635-022-00445-8
28. Wang J, Sun Y, Teng S, Li K. Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: A meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. *BMC Med*. 2020;18(1):83. doi: 10.1186/s12916-020-01546-5
29. Ahn S, Lee SH, Chung KS, et al. Development and validation of a novel sepsis biomarker based on amino acid profiling. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3668–3676. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.008
30. Briegel J, Möhnle P, Keh D, et al. Corticotropin-stimulated steroid profiles to predict shock development and mortality in sepsis: From the HYPRESS study. *Crit Care*. 2022;26(1):343. doi: 10.1186/s13054-022-04224-5
31. Van den Berghe G, Téblick A, Langouche L, Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis- and hyperinflammation-induced critical illness: Gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMed*. 2022;84:104284. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104284
32. Antonakos N, Gilbert C, Théroude C, et al. Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis. *Front Immunol*. 2022; 13:951798. doi: 10.3389/fimmu.2022.951798
33. Formosa A, Turgeon P, Dos Santos CC, et al. Role of miRNA dysregulation in sepsis. *Mol Med*. 2022;28(1):99. doi: 10.1186/s10020-022-00527-z

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Соавторы:

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Воложанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Рудь Александр Анатольевич;
eLibrary SPIN: 4820-8345; e-mail: wph04@mail.ru

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr S. Golota, MD, PhD, Associate Professor;
address: 9B Borisova street, 197706 Sestroretsk,
Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Co-authors:

Sergey G. Shcherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Dmitry A. Vologzhanin, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Tatiana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Aleksandr A. Rud';
eLibrary SPIN: 4820-8345; e-mail: wph04@mail.ru

Andrey M. Sarana, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru