

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.Ю. Трегубов², М.Г. Вершинина^{1*}, Н.Н. Зыбина², Н.А. Ковтун¹, С.С. Алексанин²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

LABORATORY BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN THE ACUTE PERIOD IN PATIENTS WITH SEVERE VASCULAR BRAIN DAMAGE

I.Yu. Tregubov², M.G. Vershinina^{1*}, N.N. Zybina², N.A. Kovtun¹, S.S. Aleksanin²

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

*E-mail: labckb@gmail.com

Аннотация

Развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), сепсиса и органной дисфункции у пациентов с сосудистым поражением головного мозга может являться одной из причин неблагоприятного исхода в остром периоде заболевания. Наличие тяжелых нарушений со стороны нейрорегуляции и сопутствующая патология затрудняют своевременную диагностику ССВР и сепсиса. В настоящем обзоре на основании анализа литературных данных за последние 20 лет проведена оценка диагностической и прогностической значимости ключевых лабораторных маркеров системного воспаления, сепсиса и органной дисфункции у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Использованы публикации англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed и российской библиографической системы «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

Ключевые слова: синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, органная дисфункция, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), прокальцитонин (ПКТ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), пресепсин (ПСП).

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and organ dysfunction in patients with cerebrovascular lesions can be one of the reasons for unfavorable outcomes in the acute period. Severe neuroregulative disorders and concomitant pathologies impede SIRS and sepsis timely diagnostics. In the review, the authors analyze literature sources over the past 20 years and assess diagnostic and prognostic significance of key laboratory markers of systemic inflammation, sepsis and organ dysfunction in patients with acute cerebrovascular accident. English-language sources on medical and biological topics were selected in PubMed database, and Russian-language sources were taken from the bibliographic system "Russian Scientific Citation Index" (RSCI).

Keywords: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, organ dysfunction, acute cerebrovascular accident (ACVA), procalcitonin (PCT), interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), presepsin (PSEP).

Ссылка для цитирования: Трегубов И.Ю., Вершинина М.Г., Зыбина Н.Н., Ковтун Н.А., Алексанин С.С. Лабораторные биомаркеры воспаления в остром периоде у пациентов с тяжелым сосудистым поражением головного мозга. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 96–103.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в августе 2024 г., сосудистые поражения головного мозга занимают третье место среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из основных причин смертности в Российской Федерации (РФ), при этом госпитальная летальность, по данным за 2022 г., составила около 17.6% [2].

Пациенты с выраженными нарушениями сознания, имеющие первичные повреждения головного мозга в результате тяжелой черепно-мозговой травмы, ишемического и геморрагического инсульта, острой гипоксии и/или в результате нейрохирургических операций, представляют наиболее сложную для диагностики и лечения группу пациентов.

Более чем у 60% больных, находящихся в критическом состоянии, отмечаются клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции. На основании ретроспективного анализа историй болезни 221 429 случаев оказания неотложной медицинской помощи пациентам с ОНМК и инфарктом миокарда, выполненного по всей Германии в 2024 г., было определено, что частота развития сепсиса в группе больных ОНМК составила 1.6%, а 30-дневный уровень летальности достиг 32% [3].

Несмотря на развитие медицинских технологий и усилия медицинских сообществ, проблема ранней диагностики синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса не теряет своей актуальности. По данным, опубликованным в 2020 г., за 2017 г. во всем мире было зарегистрировано 48.9 млн случаев сепсиса и 11 млн случаев смерти, связанных с сепсисом, что составило почти 20% всех случаев смер-

ти в мире [4]. При этом стоит отметить, что, по данным ВОЗ, на каждую тысячу госпитализированных пациентов приходится 15 человек, у которых развивается сепсис как осложнение при получении медицинской помощи [5].

Данные по частоте сепсиса в РФ на текущий момент не представлены. По данным многоцентрового исследования РИОРИТ (распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии), проведенного в 2011 г. при участии 62 центров из 29 городов РФ, доля пациентов с инфекцией составляла 34.1% от всех госпитализированных, из которых септический шок развивался в 20.2% случаев [6]; по данным официальной статистической отчетности «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ, с 2010 по 2014 г. летальность от сепсиса в РФ снизилась с 19 до 13.9% [7].

Согласно рекомендациям Межрегиональной общественной организации «Общество врачей и медицинских сестер «Сепсис Форум» (РСФ), ключевое влияние на исход имеет максимально быстрая констатация развития сепсиса/септического шока. Сепсис, согласно современным критериям, установленным в «Сепсис-3», определяется как «угроза жизни, возникающая в результате дисрегуляции организма в ответ на инфекцию». В этой концепции особое внимание уделяется как наличию инфекции, так и органной дисфункции.

Таким образом, максимально ранняя постановка диагноза «сепсис» и своевременное начало терапии являются ключевыми моментами для выздоровления пациента. Лабораторная диагностика сепсиса в основном направлена на оценку развития воспаления, степени дисфункции жизненно важных органов, а также выявления возбудителей инфекции. Однако во всем мире продолжается поиск «идеального» лабораторного маркера сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). В ходе многочисленных исследований были определены потенциальные биомаркеры развития септических состояний [8]. В обзорной публикации в 2020 г. авторами идентифицировано 258 биомаркеров, которые могут быть использованы с целью ранней диагностики, прогноза и оценки эффективности мер по контролю как очага инфекции, так и проводимой интенсивной терапии сепсиса. Однако, как отмечают сами авторы обзора, роль большинства указанных показателей в оценке эффективности терапии пациентов с сепсисом не была четко определена, и только несколько перспективных биомаркеров были валидированы в крупных клинических исследованиях [9].

На сегодняшний день в повседневной клинической практике применяется не более 10 лабораторных маркеров. Это связано в первую очередь с относительно низкой специфичностью и чувствительностью большинства биомаркеров, поскольку их концентрации повышаются не только при развитии септического процесса, но и при развитии любого острого асептического воспаления: после травмы и/или обширных хирургических вмешательств, даже у больных, не имевших септических осложнений в более поздние сроки.

Для пациентов с инсультом в критическом состоянии наряду с выраженными неврологическими нарушениями характерно развитие дыхательной недостаточности, стойкого нестабильного артериального давления или тяжелой дисфункции других жизненно важных органов, таких как почечная недостаточность или сердечная дисфункция [10]. Первичное церебральное повреждение и вторичные изме-

нения в системах органов сопровождаются формированием генерализованного воспалительного ответа, который сам по себе может выступать как фактор органной дисфункции.

При инсульте вследствие повреждения структур головного мозга у больных нарушаются функции и других жизненно важных органов. Помимо неврологических нарушений, у пациентов с инсультом также наблюдается широкий спектр не неврологических осложнений, таких как желудочно-кишечные нарушения, иммуносупрессия и бактериальные инфекции на всех периодах восстановления. Изменяется состав кишечной микрофлоры. Чрезмерно активированные иммунные клетки после инсульта являются основными факторами, поддерживающими кишечное воспаление, и могут вызывать повреждение однослойных эпителиальных клеточных барьеров. Нарушение проницаемости интестинального барьера может привести к транслокации и распространению резидентной микрофлоры в системные органы и вызвать сепсис. Эта чрезмерная системная иммунная реакция подпитывает продолжающееся воспаление в дегенерирующем мозге [11].

Инсульт может привести к центральному и системным воспалительным реакциям [12]. Воспаление играет важную роль в патофизиологическом процессе как ишемического инсульта, так и геморрагического инсульта, что может повлиять на клинические исходы [13].

Даже на фоне тяжелого ишемического инсульта (большого объема или стволовой локализации) на тяжесть клинического состояния пациента часто влияет патология со стороны других органов и систем, приводящая к формированию полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу. Наиболее частым осложнением у пациентов с тяжелым инсультом является нозокомиальная пневмония, встречающаяся в 30–50% случаев [14].

Реализация системного воспаления происходит, в частности, через выработку иммуноактивных молекул – цитокинов, хемокинов, острофазных белков и ряда других, которые можно обозначить как биологические маркеры воспаления [15]. К числу наиболее изученных маркеров, используемых для оценки состояния пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, относятся интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ).

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, высвобождаемым из широкого спектра клеток, включая иммунные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты под воздействием молекулярных паттернов ассоциированных с патогенами (PAMP) и продуктов разрушения тканей (DAMP). Он относится к числу наиболее активных цитокинов с широким спектром свойств: стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пирогенной реакции, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, повышает экспрессию тканевого фактора, фибриногена липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), сурфактантных белков (SpA и SpD), фактора VIII и фактора Виллебранда. Роль ИЛ-6 в индукции белков острой фазы представлена на рис. 1.

ИЛ-6 непосредственно участвует в возникновении и развитии атеросклероза, а также в патогенезе ОНМК, увеличивая проницаемость гематоэнцефалического барьера, и способствует последующему развитию отека мозга, ускоряя инфильтрацию иммунных клеток в поврежденные ткани и активируя адаптивные иммунные реакции.

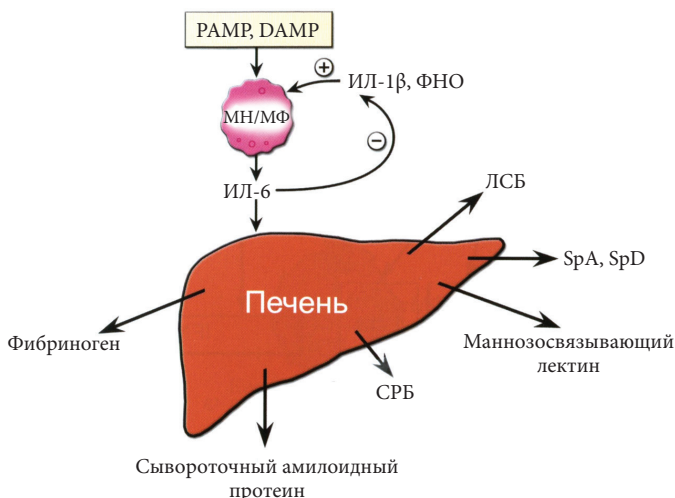


Рис. 1. Роль ИЛ-6 в индукции белков острой фазы (по [16])

У пациентов в остром периоде ишемического инсульта отмечается достоверное повышение концентраций ИЛ-6, причем, согласно ряду исследований, изменения этого показателя могут быть использованы для прогнозирования развития инфекционных осложнений и смертности в первые два года после инсульта [17].

По данным метаанализа, опубликованного в марте 2024 г., где авторы оценивали диагностическую значимость ИЛ-6 при сепсисе, отмечено, что концентрация ИЛ-6 значительно повышена в сыворотке крови пациентов с сепсисом и демонстрирует устойчивую связь с возникновением септического шока, а также со смертностью [18]. В то же время ряд авторов описывают вариабельность системного ответа

на острую фазу воспаления после ишемического инсульта между пациентами и связывают этот момент со степенью острого повреждения головного мозга [19].

В ряде исследований оценивали возможность использования других провоспалительных цитокинов, а именно: ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО), для прогноза развития инфекционных осложнений у пациентов с острым ишемическим инсультом. Авторами этих работ был выявлен дисбаланс медиаторов воспаления, что расценено как системная воспалительная реакция, а также обнаружена прямая корреляция между степенью тяжести инсульта и уровнем ИЛ-1 β [20].

В ряде публикаций рассматривается изолированное повышение ИЛ-1 α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с геморрагическим инсультом как маркера развития нозокомиальных пневмоний и повышенного риска летального исхода у данной когорты пациентов [21].

В экспериментальных исследованиях с использованием животных моделей было показано влияние постинсультного сепсиса на функции головного мозга, снижение выживаемости и неврологические нарушения. Ранний сепсис приводит к повышению активации глиальных клеток в структурах мозга, повышению уровня ФНО, ИЛ-1 β и снижению ИЛ-10 в гиппокампе [22].

Дисбаланс цитокинов является наиболее важным компонентом развития системного воспалительного ответа. Именно от этого баланса зависит исход развития патологического процесса, как в ранний, так и в отсроченный период (рис. 2), и в конечном итоге уровень системного воспалительного ответа.

С-реактивный белок – это многофункциональный белок, относящийся к острой фазе воспаления, выполняющий



Рис. 2. Основные биологические эффекты цитокинов при патологических процессах (по [23])

важную роль при воспалении, при защите от чужеродных агентов, при некрозах и, что немаловажно, в аутоиммунных процессах.

Синтез СРБ, как и других белков острой фазы воспаления, происходит в печени, преимущественно гепатоцитами, хотя в ряде работ сообщается о внепеченочной продукции СРБ макрофагами, сосудистыми клетками, эндотелиальными клетками, адипоцитами, мононуклеарными клетками периферической крови и почками.

Смешанные функции СРБ связаны с его динамической макромолекулярной структурой, в которой он может существовать в трех изоформах. В настоящее время известно, что С-реактивный белок действует как агглютинин, опсонин и нейтрализующий белок, который очищает от мусора участки активного воспаления. При бактериальной инфекции наблюдаются самые высокие уровни СРБ (100 мг/л и выше). В случае эффективности терапии уровень СРБ снижается уже на следующий день. При вирусной инфекции СРБ повышается незначительно (меньше 20 мг/л).

Измерение базовых уровней СРБ позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. При базовых концентрациях СРБ менее 1.0 мг/л риск сосудистых осложнений минимальный, при концентрациях 1.1–1.9 мг/л – низкий, при 2.0–2.9 мг/л – умеренный, при концентрациях СРБ более 3 мг/л – высокий [24].

В настоящее время изучается значение СРБ не только как лабораторного маркера, но и как важного медиатора, модулирующего развитие воспаления. Имеются данные о способности СРБ активировать систему комплемента по классическому пути и вызывать локальную активацию комплемента в зоне ишемии.

По данным метаанализа, опубликованного в 2017 г., отмечается умеренная прогностическая ценность СРБ для идентификации и прогнозирования инфекций у пациентов, перенесших инсульт. Причем авторы отмечают целесообразность оценки уровня СРБ в определенный временной диапазон, а именно 24–28 часов после начала инсульта [25].

Особенность большинства белков острой фазы, в т.ч. и СРБ, – неспецифичность и высокая корреляция концентрации в крови с тяжестью заболевания и его стадией, что делает их удобными маркерами воспаления. В то же время дифференциальная диагностическая значимость этих лабораторных тестов в силу их неспецифичности ограничена.

Прокальцитонин, согласно отечественным исследованиям, проведенным в 2019 г., является достоверным маркером развития сепсиса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [26].

При обследовании 173 пациентов с пневмонией, связанной с инсультом, была выявлена значимость ПКТ как независимого предиктора трехмесячного неблагоприятного исхода и смертности [27]. При этом диагностическая и прогностическая точность ПКТ была выше, чем у СРБ.

По данным W.-J. Deng и соавт. [28], прокальцитонин является независимым предиктором краткосрочного функционального исхода после ишемического инсульта даже после коррекции других возможных факторов. В исследование вошли результаты наблюдений за 378 пациентами с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение суток после появления симптомов. Было отмечено,

что уже в первые сутки после острого нарушения мозгового кровообращения концентрация ПКТ в сыворотке коррелировала с дальнейшим исходом: при неблагоприятном отмечались значительно более высокие значения этого показателя (mean, Q1–Q3: 2.40 нг/мл, 1.10–3.69 в сравнении с 0.42 нг/мл, 0.10–1.05 соответственно, $p < 0.001$).

В исследовании L. Ulm [29] было показано, что использование теста на ПКТ не целесообразно для оценки эффективности антибиотикотерапии постинсультной пневмонии. Однако авторы вследствие более пристального анализа полученных данных рассматривают прокальцитонин как полезный лабораторный маркер для диагностики пневмонии у пациентов с инсультом. Предполагается, что испытания других биомаркеров для прогнозирования пневмонии в острой фазе инсульта помогут обеспечить рациональную основу для противомикробного иммуномодулирующего лечения под контролем данных лабораторных показателей.

По данным исследования H.L. Wang и соавт., динамическое определение концентрации ПКТ в сыворотке крови может дать точную оценку тяжести бактериальной инфекции у пациентов с острым инсультом и способствовать рациональному применению антимикробных препаратов [30].

Целью исследования L. Yap и соавт. была оценка использования ПКТ для прогноза 30-дневной летальности при остром ишемическом инсульте у 748 пациентов. Показано, что общая кумулятивная 30-дневная смертность была значительно выше у лиц с сывороточной концентрацией ПКТ выше 5 нг/мл по сравнению с теми, у кого уровень ПКТ был меньше 1.5 нг/мл. Таким образом, выявлено, что при инсульте этот маркер является сильным предиктором 30-дневной общей смертности [31].

Прокальцитонин может оцениваться не только в качестве лабораторного маркера инфекционных осложнений после инсульта, но и как фактор риска ишемического инсульта, что было показано в исследовании случай-контроль, которое было проведено M. Katan и соавт. среди изначально не имевших инсульта участников [32]. Случаи были определены как первый ишемический инсульт ($n = 172$). Контрольная группа была выбрана случайным образом среди тех, у кого не развилось событие ($n = 344$). Более высокие значения концентрации прокальцитонина как маркера инфекции и проадреномедулина как маркера гемодинамического стресса были независимо связаны с риском ишемического инсульта.

Актуальность поиска наиболее значимых прогностических маркеров развития инсульт-ассоциированной инфекции обусловлена необходимостью выявления пациентов с высоким риском бактериальных осложнений и смертности. При этом использование комбинации маркеров существенно повышает эффективность ранней диагностики инфекционного процесса. Панель биомаркеров, включающая уровень лейкоцитов (WBC), СРБ, ПКТ и копептина (СТ-proAVP), была изучена для 5-дневного прогноза инфекционных осложнений в этой группе больных в исследовании F. Fluri и соавт. Авторы показали, что комбинация лабораторных показателей с использованием концентраций WBC, СРБ, ПКТ и СТ-proAVP обладает большей прогностической ценностью, чем каждый маркер по отдельности [33].

Копептин (СТ-proAVP) – С-концевая часть прогормона вазопрессина. На сегодняшний день имеются данные, указывающие и на противовоспалительное действие ан-

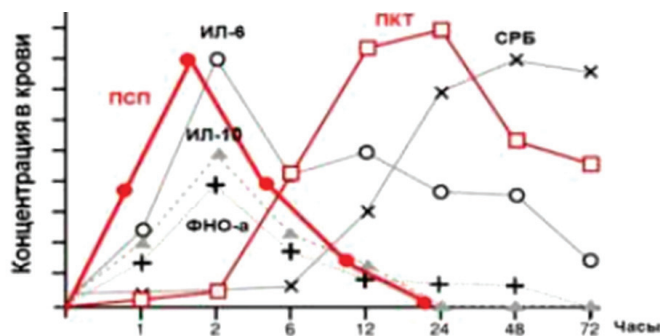


Рис. 3. Кинетика концентраций основных биомаркеров сепсиса (по [44, 45])

тидиуретического гормона, заключающееся в блокировании основных механизмов инициации воспаления путем ингибирования экспрессии CD14 на мембране моноцитов, что приводит к снижению связывания ими эндотоксина и последующей активации ФНО-α [34].

По мнению С. Joouyoung и соавт., опубликовавших статью в 2022 г., соотношение ПКТ и СРБ может представлять интерес в прогнозе неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом [35]. Исследователи проанализировали результаты соотношения данных лабораторных показателей у 333 пациентов и отметили, что более высокое отношение ПКТ и СРБ белка (≥ 2.2) было связано с более высокой смертностью пациентов с ишемическим инсультом. При этом авторы не рассматривают ПКТ и СРБ в качестве маркеров бактериальной инфекции, а обращают внимание на связь биомаркера СРБ с риском атеросклеротических и/или атероземболических заболеваний [36], а лабораторного маркера ПКТ – с воспалительными процессами [37]. В качестве ограничений своего исследования авторы признают отсутствие анализа в зависимости от тяжести и подтипа инсульта и определение изученных лабораторных показателей только однократно в первые сутки после инсульта, хотя данные некоторых публикаций свидетельствуют о большей предсказательной силе результатов, полученных в динамике [38].

В работе, опубликованной в 2023 г. В.И. Ершовым с соавт., показана прогностическая значимость маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ) в оценке исхода у пациентов с ишемическим инсультом. Отмечается ассоциация повышенной концентрации воспалительных маркеров с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом и полиорганной недостаточностью [39].

Прогнозирование исхода заболевания у пациентов с ишемическим инсультом остается сложной задачей. Сывороточные биомаркеры привлекают интерес исследователей в связи с возможностью получения дополнительной информации к известным прогностическим факторам. Результаты поиска информативных показателей представлены в метаанализе, опубликованном в 2021 г. F.A. Montellano и соавт. [40]. В исследование была включена 291 статья по исследованию прогностической эффективности лабораторных маркеров сыворотки крови, измеренных не позднее семи дней после ишемического инсульта, для оценки функционального исхода заболевания или вероятности смерти по крайней мере через семь дней после инсульта. Оценивали 257 различных биомаркеров. Связь с плохим исходом была показана для ПКТ, натрийуре-

тического пептида (NT-proBNP), кортизола и копептина.

Однако стоит отметить, что все вышеперечисленные воспалительные маркеры не позволяют сократить временной лаг диагностики развития сепсиса у пациентов с ОНМК. Это связано с тем, что в структурах головного мозга находятся основные центры автономной нервной системы, которые в первую очередь повреждаются при развитии различных патологических состояний этого анатомического региона [41].

Проблема сепсиса у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в первую очередь связана с развитием инфекционных осложнений. Основными инфекционными осложнениями, которые могут привести к септическому состоянию у пациентов этой группы, являются пневмония и инфекции мочевыводящих путей. В настоящее время эпидемиология септического процесса в этой когорте больных, факторы риска и параметры исхода у пациентов с тяжелым инсультом и сепсисом недостаточно изучены [42].

Вместе с тем причины развития пневмонии у пациентов с инсультом не могут быть объяснены только аспирацией или нарушением легочной вентиляции с присоединением микробных агентов. На сегодняшний день важная роль в развитии пневмонии отводится нарушениям иммунитета (непосредственно связанным с поражением вещества головного мозга), системной и локальной воспалительной реакцией организма на возникновение очага некроза (в т.ч. нейровоспаление) [43]. Иммуносупрессия, вызванная инсультом, повышает восприимчивость пациентов, перенесших инсульт, к инфекции, сопровождается снижением легочного клиренса и нарушением оттока секрета, вызванного изменением эндотелия трахеи после инсульта, что в конечном итоге приводит к возникновению постинсультной пневмонии.

Профилактика и ранняя диагностика или прогнозирование пневмонии у пациентов с ОНМК являются важной клинической задачей. Однако современные лабораторные методы не обладают достаточными специфичностью и чувствительностью для ее выполнения. Поиск и изучение ранних биомаркеров для диагностики пневмонии, ассоциированной с инсультом, по-прежнему имеют большое значение.

Одним из таких маркеров, который представляет интерес для научного сообщества врачей, может являться пресепсин (ПСП). Использование в клинической практике маркера, который является относительно новым биомаркером сепсиса и системного воспаления, все еще находится на стадии изучения. Однако исследования показывают, что ПСП может быть более точным и ранним индикатором развития сепсиса (рис. 3) по сравнению с другими традиционными маркерами.

В то же время ПСП является лабораторным маркером инфекционного процесса, а его использование для диагностики сепсиса у пациентов с ОНМК нам представляется перспективным по сравнению с другими биомаркерами системного воспаления, такими как ИЛ-6, ПКТ, СРБ.

В механизме синтеза ПСП (рис. 4) участвуют различные молекулярные «игроки». CD14 (кластер дифференцировки 14), обнаруженный в двух формах – мембраносвязанной (mCD14) и растворимой (sCD14), – взаимодействует с комплексом, в результате чего образуются липополисахарид (LPS) и липопроtein-связывающий белок (LBP). Этот комплекс, наряду с толл-подобным рецептором 4 (TLR4) и бел-

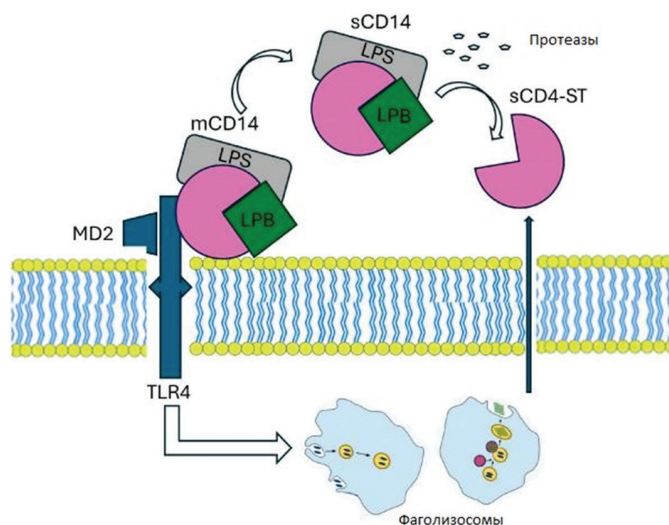


Рис. 4. Механизм выработки пресепсина по [46]

ком MD2 (лимфоцитарный антиген 96), интернализуется в фаголизосому. В этом компартменте ферментативный процесс, осуществляемый катепсином D (Cathepsin D), приводит к расщеплению CD14, что влечет за собой высвобождение небольшого растворимого пептидного фрагмента, известного как растворимый подтип CD14 (sCD14-ST) или ПСП. Этот фрагмент ПСП впоследствии высвобождается в кровоток посредством протеолиза и экзоцитоза [46].

По данным метаанализов, пресепсин обладает хорошей общей диагностической ценностью при сепсисе с суммарной чувствительностью для диагностики сепсиса 0.805 (0.759–0.844), частотой ложноположительных результатов 0.174 (0.124–0.239) и суммарной площадью под кривой, равной 0.875. Его диагностическая ценность сохранялась в отделениях интенсивной терапии независимо от критериев, используемых для определения сепсиса (сепсис 1 и сепсис 3) [47].

Прогностическое значение ПСП подтверждено при стратификации риска краткосрочной смертности у пациентов с пневмонией [48]. К. Klouche и соавт. показали, что более чем у 100 пациентов, обследованных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, лабораторные маркеры ПСП и ПКТ были значительно выше при сепсисе, чем у пациентов без сепсиса. Более того, у половины пациентов способность ПКТ диагностировать пневмонию была значительно выше, чем у ПСП.

Стоит отметить, что в основном все маркеры системного воспаления и сепсиса стандартизованы и измеряются в периферической крови, однако генерализация цитокинов из очага воспаления в системный кровоток является одним из лимитирующих факторов, определяющих локальный по отношению к очагу воспаления, или системный уровень воспаления. Но границы перехода данных процессов плохо различимы, поэтому, как правило, определение лабораторных показателей системного воспаления несет не диагностическую, а прогностическую нагрузку.

Внимание исследователей многих стран привлекают методы, позволяющие изучить характер функциональных изменений в легких при различной патологии. С точки зрения ученых, бронхоальвеолярный лаваж является доступным и перспективным биологическим материалом для дальнейших исследований, с помощью которого можно получить информацию о клетках дыхательных путей и их секретах,

вовлеченных в иммунопатогенез и развитие воспалительных изменений при многих респираторных заболеваниях, в том числе и при постинсультных пневмониях [49]. Ряд исследователей рассматривают бронхоальвеолярный лаваж как перспективный биологический материал для поиска новых лабораторных маркеров раннего развития пневмонии в отделениях интенсивной терапии [50].

В одной из экспериментальных работ, опубликованной в 2024 г. Р. Formenti и соавт., посвященной определению механизмов синтеза ПСП, показано, что данный биомаркер продуцируется моноцитами, фагоцитирующими нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [46]. На наш взгляд, вызывает наибольший интерес описание продукции ПСП макрофагами M1 в легких, печени, почках в мышинной модели сепсиса. Авторы этой работы предположили, что мониторинг уровня ПСП может быть использован для оценки NETs индуцированного повреждения легких, печени и почек у пациентов в септическом состоянии [51].

Заключение

На текущий момент основные лабораторные маркеры, применяемые в клинической практике для диагностики системной воспалительной реакции и сепсиса, не учитывают особенности развития воспалительного процесса у пациентов с ОНМК.

Раннее развитие системной воспалительной реакции, связанное с наличием обширных очагов некроза, у пациентов с ОНМК приводит к увеличению концентрации в крови лабораторных маркеров, традиционно используемых для диагностики инфекционных осложнений и сепсиса, что затрудняет своевременную диагностику бактериальных инфекций в этой когорте пациентов. Это определяет актуальность поиска новых, перспективных биомаркеров; одним из наиболее перспективных, на наш взгляд, может являться пресепсин.

Увеличение количества инсультов, их тяжесть, наличие сопутствующих заболеваний требуют максимально ранней диагностики сепсиса у больных с ОНМК. Это позволит своевременно начать лечение пациентов и предотвратить развитие осложнений.

Литература

1. World Health Organization, 2024. URL: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
2. Игнатъева В.И. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123. – № 8 (2). – С. 5–15. [Ignatyeva V.I. et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2023. – V. 123. – No 8 (2). – P. 5–15. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro20231230825.
3. Piedmont S. et al. Sepsis incidence, suspicion, prediction and mortality in emergency medical services: a cohort study related to the current international sepsis guideline // J. Infect. – 2024. – V. 52 – No 4. – P. 1325–1335. DOI: 10.1007/s15010-024-02181-5.
4. Rudd K.E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // Journal Lancet. – 2020. – V. 395. – No 10219. – P. 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

5. World Health Organization, 2024. URL: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sepsis.
6. Руднов В.А. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13. – № 4. – С. 294–303. [Rudnov V.A. et al. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2011. – V. 13. – No 4. – P. 294–303. In Russian].
7. Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за 2015 г. Форма № 14 «Приказ Росстата об утверждении формы от 27.11.2015 № 591». [Information on the activities of medical organization departments providing medical care in inpatient settings for 2015. Form No 14 "Order of Rosstat on approval of the form dated 11/27/2015 No 591". In Russian].
8. Вершинина М.Г. и др. Прогностическое значение лабораторных маркеров сепсиса у пациентов в критическом состоянии // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 29–35. [Vershinina M.G. et al. Prognostic value of laboratory markers of sepsis in patients in critical condition // Journal Laboratory Service. – 2019. – V. 8. – No 4. – P. 29–35. In Russian]. DOI: 10.17116/labs2019804129.
9. Pierrakos C. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal // Journal Crit. Care. – 2020. – V. 24 – No 1. – P. 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
10. Kirkman M.A. et al. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview // Journal Intensive Care Med. – 2014. – V. 40. – No 5. – P. 640–653. DOI: 10.1007/s00134-014-3266-z.
11. Tuz A.A. et al. Ischemic stroke and concomitant gastrointestinal complications – a fatal combination for patient recovery // Journal Frontiers in Immunology. – 2022. – V. 10. – No 13. – P. 1037330. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1037330.
12. Пирадов М.А. и др. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 23. – С. 1645–1648. [Piradov M.A. et al. Extracerebral pathology and multiple organ failure syndrome in severe forms of stroke // Russian Medical Journal. – 2006. – No 23. – P. 1645–1648. In Russian].
13. Xie L. Mechanisms of inflammation after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk // Journal Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2024. – V. 12. – No 17. – P. 1400808. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1400808.
14. Ohashi S.N. et al. Role of inflammatory processes in hemorrhagic stroke // Journal Stroke. – 2023. – V. 54. – No 2. – P. 605–619. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.037155.
15. Серебренникова С.Н. и др. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Байкальский медицинский журнал. – 2008. – Т. 81. – № 6. – С. 5–8. [Serebrennikova S.N. et al. The role of cytokines in the inflammatory process (part 1) // Baikal Medical Journal. – 2008. – V. 81. – No 6. – P. 5–8. In Russian]. DOI: 10.57256/2949-0715-2008-6.
16. Хаитов Р.М. и др. Атлас. Иммунология. 2-е изд. – 2020. – С. 97. [Khaitov R.M. et al. Immunology. Atlas. – 2020. – P. 97 In Russian].
17. Kwan J. et al. IL-6 is a predictive biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke // Journal Experimental Gerontology. – 2013. – V. 48. – No 9. – P. 960–965. DOI: 10.1016/j.exger.2013.07.003.
18. Palalioglu B. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Pentraxin 3, Interleukin-6, CRP, and Procalcitonin Levels in Patients with Sepsis and Septic Shock // Niger Journal Clin. Pract. – 2024. – V. 27. – No 3. P. 317–324. DOI: 10.4103/njcp.njcp_615_23.
19. Craig J. Variability of the systemic acute phase response after ischemic stroke // Journal of the Neurological Sciences. – 2006. – V. 251. – P. 77–81. DOI: 10.1016/j.jns.2006.09.011.
20. Joaquim L.S. et al. Sepsis compromises post-ischemic stroke neurological recovery and is associated with sex differences // Journal Life Sciences. – 2024. – V. 349. – 122721. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122721.
21. Погорельцева О.А. и др. Прогностическое значение инсульт-индуцированных нозокомиальных пневмоний и интерлейкина-1а у больных с геморрагическим инсультом // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 9–13. [Pogoreltseva O.A. et al. Prognostic importance of stroke-induced nosocomial pneumonia and interleukin-1a in the patients with cerebral hemorrhage // Verkhnevolzhskiy Medical. Journal. – 2014. – V. 12. – No 1. – P. 9–13. In Russian].
22. Sekino N. et al. Sepsis-associated brain injury: underlying mechanisms and potential therapeutic strategies for acute and long-term cognitive impairments // Journal Neuroinflammation. – 2022. – V. 19. – No 1. – P. 101. DOI: 10.1186/s12974-022-02464-4.
23. Козлов В.А. и др. Клиническая иммунология // Практическое пособие для инфекционистов. – 2021. – С. 46. [Kozlov V.A. et al. Clinical immunology // Practical Manual for Infectious Disease Specialists. – 2021. – P. 46. In Russian].
24. Halcox J.P. et al. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk: EURIKA study // BMC Cardiovasc. Disord. – 2014. – V. 25. DOI: 10.1186/1471-2261-14-25.
25. Bustamante A. et al. C-reactive protein in the detection of post-stroke infections: systematic review and individual participant data analysis // Journal of Neurochemistry. – 2017. – V. 141. – No 2. – P. 305–314. DOI: 10.1111/jnc.13973.
26. Невзорова М.С. и др. Прокальцитонин – маркер сепсиса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 2. – С. 53–56. [Nevzorova M.S. et al. Procalcitonin – marker of sepsis-for example, patients with acute violation of cerebral circulation // Medical sciences. – 2019. – No 2. – P. 53–56. In Russian].
27. Shi G. et al. Procalcitonin related to stroke-associated pneumonia and clinical outcomes of acute ischemic stroke after IV rt-PA treatment // Journal Cellular and Molecular Neurobiology. – 2022. – V. 42. – No 5. – P. 1419–1427. DOI: 10.1007/s10571-020-01031-w.

28. Deng W.J. et al. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients // *Journal Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2015. – V. 35. – No 3. – P. 355–361. DOI: 10.1007/s10571-014-0131-0.
29. Ulm L. et al. The Randomized controlled STRAWINSKI trial: procalcitonin-guided antibiotic therapy after stroke // *Journal Frontiers in Neurology*. – 2017. – V. 8. – P. 153. DOI: 10.3389/fneur.2017.00153.
30. Wang H.L. et al. The value of serum procalcitonin in the anti-infection therapy of acute stroke patients // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2021. – V. 37. – No 4. – P. 1155–1160. DOI: 10.12669/pjms.37.4.3932.
31. Yan L. et al. Procalcitonin as a prognostic marker of patients with acute ischemic stroke // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – V. 34. – No 7. – P. e23301. DOI: 10.1002/jcla.23301.
32. Katan M. et al. Procalcitonin and Midregional Proatrial Natriuretic Peptide as Markers of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study // *Journal Stroke*. – 2016. – V. 47. – No 7/ – P. 1714–1719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011392.
33. Fluri F. et al. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke // *Journal PLoS One*. – 2012. – V. 7. – No 10. – P. e48309. DOI: 10.1371/journal.pone.0048309.
34. Алиева А.М. и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. – 2020. – Т. 98. – № 3. – С. 203–209. [Aliyeva A.M. et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases // *Clinical Medicine*. – 2020. – V. 98. – No 3. – P. 203–209. In Russian]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209.
35. Cho J. et al. Procalcitonin to C-reactive protein ratio is associated with short-term mortality in ischemic stroke patients: preliminary report // *Journal Archives of Medical Science*. – 2020. – V. 18. – No 2. – P. 344–352. DOI: 10.5114/aoms.2020.100207.
36. Eikelboom J.W. et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2003. – V. 12. – No 2. – P. 74–81. DOI: 10.1053/jscd.2003.16.
37. Caglar F.N.T. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale // *Journal Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. – 2020. – V. 5. – No 1. – P. 112–117. DOI: 10.5114/amsad.2020.95946.
38. Zhydkov A. et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia // *Journal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2015. – V. 53. – No 4. – P. 559–66. DOI: 10.1515/cclm-2014-0456.
39. Ершов В.И. и др. Препредикторное значение маркеров системного воспаления у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом и полиорганной недостаточностью // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2023. – № 1. – С. 33–44. [Ershov V.I. et al. Predictive value of systemic inflammatory markers in patients with severe ischemic stroke and multiple organ failure // *Transbaikalian Medical Bulletin*. – 2023. – No 1. – P. 33–44. In Russian]. DOI: 10.52485/19986173_2023_1_33.
40. Montellano F.A. et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review // *Journal Stroke*. – 2021. – V. 52. – No 2. – P. 543–551. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029232.
41. Кирячков Ю.Ю. и др. Дисфункция автономной нервной системы в патогенезе септических критических состояний (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 106–117. [Kiryachkov Y.Y. et al. Dysfunction of the Autonomic Nervous System and its Role in the Pathogenesis of Septic Critical Illness (Review) // *Sovrem Tekhnologii Med*. – 2020. – V. 12. – No 4. – P.106–116. Russian]. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.12.
42. Berger B. et al. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit // *Journal Crit. Care*. – 2014. – V. 29. – No 2. – P. 241–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.11.001.
43. Worthmann H. et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection // *Journal Neuroinflammation*. – 2015. – V. 12. – P. 13. DOI: 10.1186/s12974-014-0231-2.
44. Nakamura M. et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model // *J. Crit. Care*. – 2008. – V. 12. – No 2. – P. 194. DOI: 10.1186/cc6415.
45. Meisner M. Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation // *Journal Lab. Med*. – 1999. – V. 23. – P. 263–272.
46. Formenti P. et al. Presepsin in critical illness: current knowledge and future perspectives // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – V. 14. – No 12. – P. 1311. DOI: 10.3390/diagnostics14121311.
47. Themistoklis P. et al. Presepsin in the diagnosis of sepsis // *Journal Clinica Chimica Acta*. – 2023. – V. 550. – P. 117588. DOI:10.1016/j.cca.2023.117588.
48. Klouche K. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients // *Journal Ann. Intensive Care*. – 2016. – V. 6. – No 1. – P. 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.
49. Котович И.Л. и др. Диагностическое значение исследования клеток, цитокинов и компонентов сурфактанта легких в бронхоальвеолярной лаважной жидкости // *Медицинские новости*. – 2000. – № 9. – С. 18–21. [Kotovitch I.L. et al. Diagnostic value of the study of cells, cytokines and components of lung surfactant in bronchoalveolar lavage fluid // *Journal Medical News*. – 2000. – No 9. – P. 18–21. In Russian].
50. Mauri T. et al. Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a threshold-finding prospective observational study // *Journal Crit. Care*. – 2014. – V. 18. – No 5. – P. 562. DOI: 10.1186/s13054-014-0562-5.
51. Kondo A. et al. Identification of organs of origin of macrophages that produce presepsin via neutrophil extracellular trap phagocytosis // *Journal Scientific reports*. – 2024. – V. 14. – No 1. – P. 16386. DOI: 10.1038/s41598-024-66916-y.