



УДК 577.112:[616.6-022:616.36-004]-074

## НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН КАК БИОМАРКЕР ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Малаева Е.Г.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

В связи с высокой распространностью инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) у пациентов с циррозом печени (ЦП), влиянием их на прогноз заболевания, наличия трудностей их клинической диагностики из-за когнитивных нарушений пациентов (печеночной энцефалопатии, печеночной комы, алкогольного и смешанного делирия) проводится поиск дополнительных диагностических маркеров инфекций мочевых путей.

По литературным данным нейтрофильный желатиназ-ассоциированный липокалин (NGAL) может являться биомаркером ИМВП у детей и взрослых, позволяет проводить дифференциальную диагностику бессимптомной бактериурии и манифестных инфекций мочевых путей.

В результате исследования установлены значимые различия уровня NGAL мочи у пациентов с ЦП в зависимости от наличия ИМВП (без ИМВП Me [Q1; Q3] = 12,03 [3,75; 29,44] нг/мл, с ИМВП – Me [Q1; Q3] = 61,76 [22,88; 302,83] нг/мл ( $p < 0,05$ ), определена точка отсечения NGAL мочи для ИМВП, которая составила 33,43 нг/мл и обнаружена положительная корреляция NGAL с насыщенностью микробиоты кишечника основными уропатогенами, такими как *Klebsiella* и *Escherichia*.

Таким образом, NGAL мочи может рассматриваться в качестве дополнительного биомаркера для диагностики ИМВП у пациентов с ЦП.

**Ключевые слова:** нейтрофильный желатиназ-ассоциированный липокалин; инфекция мочевыводящих путей; цирроз печени.

### Введение

Инфекции являются основной причиной высокой заболеваемости и смертности при декомпенсированном ЦП. Бактериальные инфекции встречаются у 32–40 % пациентов с декомпенсированным циррозом и проявляются в виде снижения артериального давления (20–35 %), бактериемии (8–21 %), ИМВП (14–41 %), пневмонии (8–17 %) и инфекции мягких тканей (6–13 %) [1].

Бактериальные инфекции при ЦП чаще всего вызываются грамотрицательными бактериями (59 %), наиболее распространенными микроорганизмами являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Грамположительные бактерии встречаются реже, составляя 38 % всех инфекций, преобладают микроорганизмы *Staphylococcus aureus* и *Enterococci*. Грибковые инфекции при циррозе встречаются редко, составляя 3–7 % культуропозитивных инфекций, виды *Candida* вызывают 70–90 % инвазивных грибковых инфекций. Бактериальные инфекции часто приводят к органной недостаточности у пациентов с ЦП и наиболее распространены, провоцируют острую печеночную недостаточность. Почти у 50 % пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями развивается остшая печеночная недоста-

точность. во время госпитализации. Инфекции при ЦП связаны с высокими показателями сепсиса и органной недостаточности (29 и 40 % соответственно). Риск смертности пациентов ЦП с внутрибольничной инфекцией составляет 25–58 % [1–3].

ИМВП относится к наиболее распространенной бактериальной инфекции у пациентов с ЦП, может протекать латентно, но изолированно или в совокупности с другими инфекциями может приводить к декомпенсации заболевания и неблагоприятным последствиям для пациента. ИМВП повышают риск 90-дневной смертности при декомпенсированном ЦП более чем в два раза. Своевременная диагностика и лечение ИМВП при ЦП может улучшить прогноз заболевания и выживаемость пациентов. Наличие печеночной энцефалопатии и других когнитивных нарушений приводит к неадекватному сбору клинических данных и несвоевременной диагностике ИМВП у пациентов с ЦП.

К сожалению, широко используемые традиционные биомаркеры, в том числе С-реактивный белок, прокальцитонин, нитрит мочи, лейкоцитарная эстераза, пиурия и протеинурия имеют низкую чувствительность и специфичность для прогнозирования или диффе-

ренциальной диагностики ИМВП, что приводит к ошибкам лечения пациента.

Несмотря на то, что посев мочи на питательные среды по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики инфекций в урологии, поскольку он позволяет идентифицировать быстрорастущие, аэробные уропатогены с хорошей диагностической точностью, продолжается поиск новых биомаркеров для ранней диагностики и дифференциальной диагностики ИМВП. Уротелий является интерактивной иммунологической структурой, она производит огромное количество молекул во время взаимодействия «хозяин–патоген». Все эти молекулы могут стать предметом дальнейших исследований в качестве потенциальных биомаркеров ИМВП. Опубликованы исследования о более 50 биомаркерах с многообещающими или спорными результатами об их клинической и диагностической эффективности. Наиболее перспективные идентифицированные биомаркеры NGAL, матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9), хемокиновый лиганд с мотивом С-Х-С 8 (CXCL8) и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Исследования выявили биологическую и функциональную роль NGAL в качестве биомаркера ИМВП [4–6]. NGAL низкомолекулярный белок (25 кДа), он синтезируется протоковыми клетками почечных канальцев, клетками печени и желудочно-кишечного тракта, легких, нейтрофилами, макрофагами и другими клетками иммунной системы. В ответ на воспаление или повреждение NGAL экспрессируется и высвобождается из активированных нейтрофилов, а также из нескольких органов и тканей, особенно клеток почечных канальцев. В мочевыводящих путях NGAL играет важную роль во врожденном иммунитете и обладает бактериостатическими свойствами благодаря способности блокировать сидерофоры клеточной стенки грам-отрицательных бактерий. В экспериментах показано, что влияние NGAL на врожденный иммунитет опосредовано участием в секвестрации железа и модуляцией окислительного стресса. Мыши с дефицитом NGAL очень восприимчивы к бактериальным инфекциям и умирают от сепсиса при заражении уропатогенной *Escherichia coli*. Доклинические исследования установили биологическую достоверность использования NGAL мочи в качестве биомаркера ИМВП [6]. В клинических исследованиях

показано, что концентрация NGAL в моче увеличивается через 12 часов от начала развития ИМВП у детей и достигает максимальной концентрации в течение 3 дней. Уровень NGAL в моче при рецидивирующей ИМВП незначительно отличается у лиц разного пола и возраста и не зависит от скорости клубочковой фильтрации. NGAL может использоваться для диагностики ИМВП, дифференциальной диагностики локализации воспалительного процесса – верхних или нижних мочевых путей, а также в динамике для контроля эффективности лечения пациентов с ИМВП [5].

ИМВП классически ассоциируется с *Escherichia coli* (80 % случаев), но другие комменсальные представители кишечной микробиоты – *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Aerococcus* – могут быть вовлечены в ее развитие. Предполагается, что существует корреляция между увеличением численности этих родов в кишечнике и более высокой распространенностью ИМВП, особенно у пациентов с циррозом печени, у которых наблюдается повышение кишечной проницаемости и бактериальная транслокация. Снижение частоты рецидивирующих ИМВП после трансплантации фекальной микробиоты может подтверждать гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты, что открывает перспективные направления лечения заболеваний урогенитального тракта с помощью модификации кишечной микробиоты [7]. В настоящее время проводится изучение биомаркеров, которые могли бы отражать состояние и динамику микробиоты кишечника и мочевыводящих путей.

Высокая частота инфекций при ЦП и высокие показатели смертности делают раннюю и быструю диагностику ИМВП критически важной для оптимального ведения пациентов.

**Цель:** определить уровень NGAL мочи у пациентов с ЦП в зависимости от наличия ИМВП и его корреляцию с классическими уропатогенами в микробиоте кишечника.

### Материал и методы исследования

В исследование включено 77 госпитализированных пациентов с ЦП, из них 47 мужчины, 30 – женщины, средний возраст 52,5 лет, класс тяжести А – 13, В – 10, С – 54 человек, без ИМВП – 35, с ИМВП – 42 человека. Кри-

терии исключения из исследования: наличие острого почечного повреждения, интерстициальных заболеваний почек, аутоиммунных, онкологических заболеваний. Пациентам проведено стандартное исследование согласно Клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54, микробиологическое исследование мочи с целью подтверждения ИМВП, а также сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Концентрацию липокалина (Lipocalin-2) в моче пациентов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) ELISA Kit» (производства FineTest, Китай) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения 0,313–20 нг/мл, чувствительность 0,188 нг/мл).

Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка программирования R (версия 4.5.0), с применением библиотеки tidyverse (версия 2.0.0), пакетов ggpibr (версия 0.6.0), ggstatsplot (версия 0.12.1), rstatix (0.7.2), rms (8.0.0), randomForest (4.7.1.1), forestmodel (0.6.2), cutpointr (1.1.2), caret (6.0.94), pROC (1.18.4).

Для определения значимости различий независимых групп применяли критерий Манна–Уитни. Для оценки прогностической способности количественных признаков применялся метод анализа ROC-кривых с определением площади под ROC-кривой (AUC) и ее доверительных интервалов (доверительный интервал оценивался с помощью метода генерации множества подвыборок с повторением из исходной выборки (bootstrap-метод)). При значении AUC 0,9–1,0 прогностическая способность оценивалась как отличная, 0,8–0,9 – как очень

хорошая, 0,7–0,8 – как хорошая, 0,6–0,7 – как удовлетворительная, 0,5–0,6 – неудовлетворительная. Разделяющее значение (оптимальный порог отсечения, cut-off) количественного признака (или вероятности исхода) определялось по наивысшему значению индекса Юдена. На основании выбранного порога отсечения рассчитывались операционные характеристики модели (чувствительно, специфичность).

Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16s рРНК.

Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (version 4.5.0), программа RStudio (2025.05.0), с применением библиотеки tidyverse (version 2.0.0) и пакетов phyloseq (version 1.45.0), ggstatsplot (version 0.12.1) rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0), mia (version 1.10.0), miaViz (version 1.9.3), scater 1.30.0, MicrobiomeStat (version 1.1), Maaslin2 (version 1.16.0).

Анализ связи таксономического состава и количественных показателей осуществлялся с применением непараметрического коэффициента корреляции  $\rho$ -Спирмена и моделей MaAsLin2 (*Microbiome Multivariable Association with Linear Models*) и LinDA (*linear models for differential abundance analysis of microbiome compositional data*) с учетом поправки на ковариаты. Коррекция вероятности ошибки первого рода осуществлялась методом Бенжамина–Хогберга (*Benjamini & Hochberg*). Уровень значимости принят равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация нейтрофильного желатин-ассоциированного липокалина мочи выше у пациентов с ЦП с ИМВП (Me [Q1; Q3] = 61,76 [22,88; 302,83]) по сравнению с пациентами без ИМВП (Me [Q1; Q3] = 12,03 [3,75; 29,44] (табл. 1)).

Таблица 1 – Концентрация NGAL мочи у пациентов с циррозом печени

Показатель	Пациенты с ЦП без ИМВП (n = 35)	Пациенты с ЦП с ИМВП (n = 42)	Пациенты с ЦП (n=77)
Median [Q1; Q3] [min; max]	12,03 [3,75; 29,44] [0,30; 161,83]	61,76 [22,88; 302,83] [1,34; 1364,87]	27,87 [7,43; 110,92] [0,30; 1364,87]
Mean (SD) [min; max]	21,41 (+/-29,89) [0,30; 161,83]	253,98 (+/-367,49) [1,34; 1364,87]	148,26 (+/-294,69) [0,30; 1364,87]

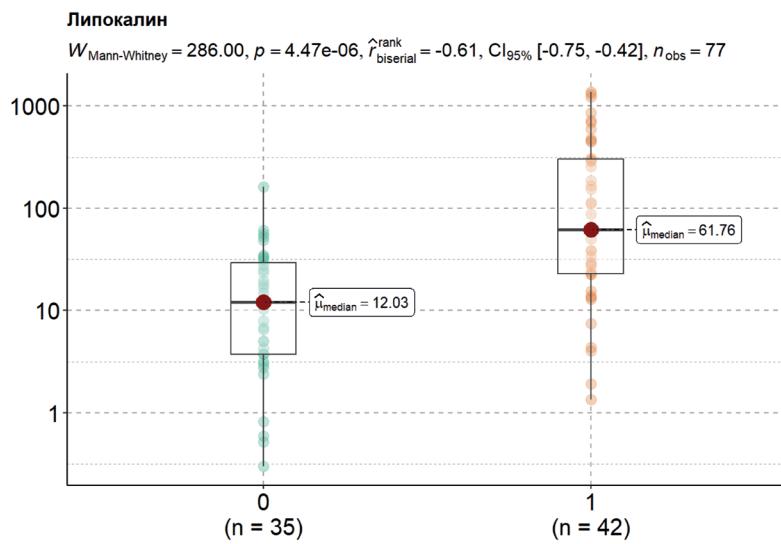


Рис. 1. Сравнение концентрации NGAL мочи у пациентов с циррозом печени в зависимости от наличия ИМВП: (слева – нет ИМВП,  $n = 35$ ; справа – есть ИМВП,  $n = 42$ )

Несомненно, повышение концентрации NGAL мочи описано при других состояниях – в первую очередь при остром повреждении почек, нефропатиях, интерстициальных заболеваниях почек, мочекаменной болезни и других [4; 5], что следует принимать во внимание при интерпретации результатов исследования.

На рис. 1 наглядно показано, что у пациентов с ИМВП уровень NGAL мочи значительно выше по сравнению с пациентами без ИМВП ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании определена точка отсечения NGAL мочи у пациентов с ЦП с ИМВП – 33,43 нг/мл (чувствительность – 0,643, специфичность – 0,829), AUC = 0,805 (95 % ДИ: 0,709; 0,901),  $p < 0,05$  (рис. 2).

В целом наши результаты подтверждают использование NGAL мочи в качестве биомаркера для диагностики ИМВП у пациентов с ЦП, несмотря на то, что NGAL синтезируется, кроме других органов и тканей, в клетках печени, функция которой снижена при циррозе. В метаанализе 12 опубликованных исследований, где сравнивались средние значения и стандартные отклонения между группами пациентов без ИМВП и с ИМВП было высказано предположение, что концентрацию NGAL мочи 30–39,9 нг/мл можно использовать в качестве оптимальной точки отсечения с чувствительностью и специфичностью 0,89 (95 % ДИ 0,64, 0,97) и 0,89 (95 % ДИ 0,71, 0,97) соответственно [6], что соответствует нашим данным. Следует отметить, что по результа-

там 58 опубликованных исследований точка отсечения NGAL для острого почечного повреждения значительно выше и составляет 150 нг/мл [6].

Так как основными уропатогенами у пациентов с ЦП являются бактерии родов *Klebsiella* и *Escherichia*, изучена взаимосвязь уровня NGAL мочи как биомаркера ИМВП с насыщенностью фекальной микробиоты этими патогенами, как и с семейством *Enterobacteriaceae*, классом *Gammaproteobacteria*, типом *Proteobacteria*, к которым они принадлежат (рис. 3).

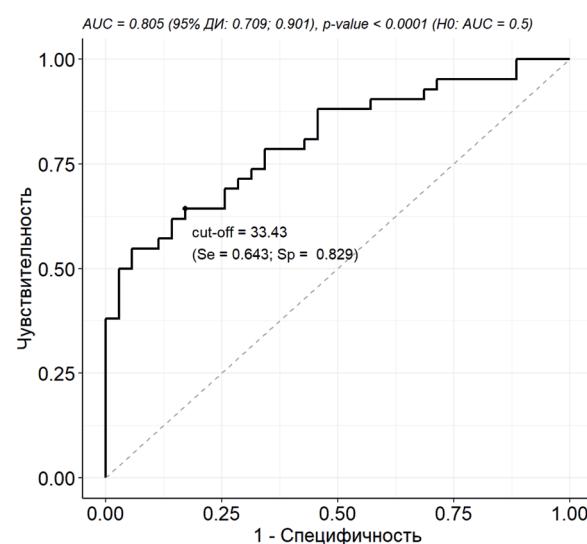


Рис. 2. ROC-кривая для концентрации NGAL мочи у пациентов с циррозом печени в зависимости от наличия ИМВП

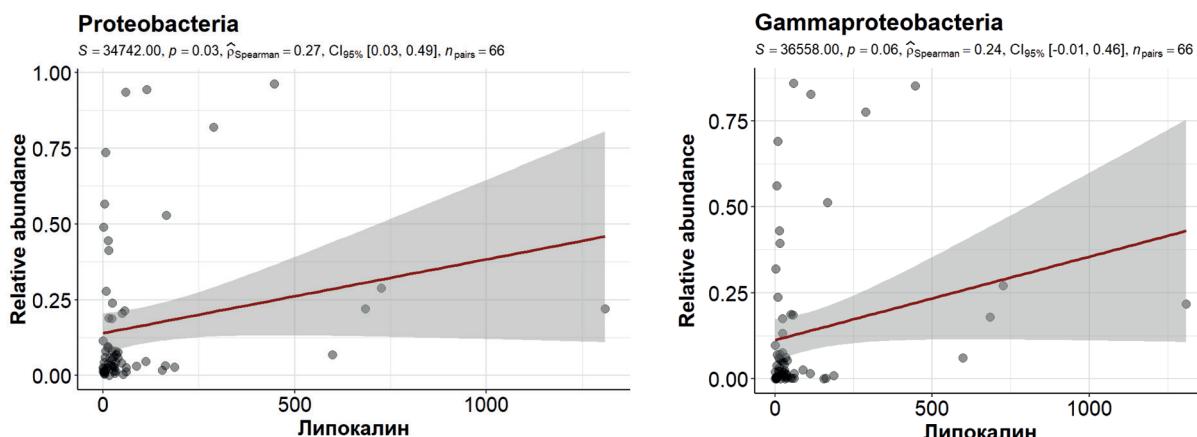


Рис. 3. Диаграммы рассеивания для таксонов типа *Proteobacteria* (слева) и класса *Gammaproteobacteria* (справа) в зависимости от концентрации NGAL мочи у пациентов с циррозом печени

В нашем исследовании установлена значимая положительная корреляция концентрации NGAL мочи у пациентов с циррозом печени с насыщенностью микробиоты кишечника бактериальными таксонами типа *Proteobacteria* ( $p = 0,0259$ ) и, в частности, класса *Gammaproteobacteria*, которые относятся к таксонам, непосредственно принимающим участие в процессах бактериальной транслокации и развитии инфекций, в том числе ИМВП, у пациентов с циррозом печени.

Аналогичная положительная корреляция концентрации NGAL мочи установлена для семейства *Enterobacteriaceae* ( $p = 0,0164$ ) (рис. 4).

Следует отметить наличие обратной взаимосвязи концентрации NGAL мочи и потенциально полезного, автохтонного таксона *Lactobacillaceae* ( $p = 0,0419$ ), который обладает протективными функциями в отношении раз-

вития инфекций и насыщенность которого снижается при ИМВП.

Определена положительная корреляция насыщенности микробиоты кишечника таксонами рода *Escherichia* и *Klebsiella* и концентрации NGAL мочи у пациентов с циррозом печени ( $p = 0,0042$  и  $0,0437$  соответственно).

### Заключение

Своевременная диагностика ИМВП необходима для минимизации ее симптомов и предотвращения осложнений. Существующий в настоящее время скрининг на ИМВП с помощью анализа мочи на тест-полоски и микроскопического исследования не обеспечивает оптимальной диагностической точности. Для постановки окончательного диагноза ИМВП с помощью микробиологического посева мочи требуется несколько дней. Эти ограничения

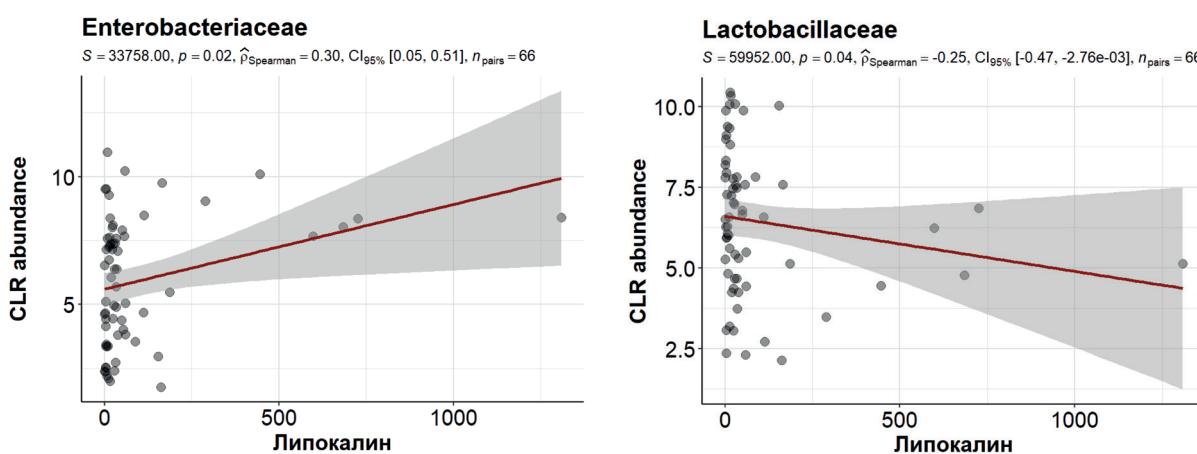


Рис. 4. Диаграммы рассеивания для таксонов семейства *Enterobacteriaceae* (слева) и семейства *Lactobacillaceae* (справа) в зависимости от концентрации NGAL мочи у пациентов с циррозом печени

обуславливают необходимость в более качественных биомаркерах для диагностики и последующего лечения ИМВП.

Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), может рассматриваться как биомаркер для диагностики ИМВП у пациентов с циррозом печени и маркер насыщенности фекальной микро-

биоты такими уропатогенами, как *Escherichia* и *Klebsiella*.

Поиск и внедрение новых биомаркеров для диагностики и дифференциальной диагностики ИМВП принципиально важны для пациентов с циррозом печени, своевременное лечение может улучшить их выживаемость и прогноз заболевания.

### Список цитированных источников

1. Infections in decompensated cirrhosis: Pathophysiology, management, and research agenda / T.J. Ferguson, E. Solà, M.A. Perez [et al.] // Hepatol. Commun. – 2024. – Vol. 8. – № 10. – P. e0539.
2. Liver Cirrhosis: ancient disease, new challenge / A. Juanola, E. Pose, P. Ginès // Med Clin (Barc). – 2025. – Vol. 164. – № 5. – P. 238–246.
3. Infections in cirrhosis / S. Piano, C. Bunchorntavakul, S. Marciano [et al.] // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2024. – Vol. 9. – № 8. – P. 745–757.
4. Mattoo, T.K., Biomarkers for urinary tract infection: present and future perspectives/ T.K. Mattoo, J.D. Spencer // Pediatr Nephrol. – 2024. – Vol. 39. – №10. – P. 2833–2844.
5. Biomarkers in urinary tract infections - which ones are suitable for diagnostics and follow-up? / J. Horváth, B. Wullt, K.G. Naber [et al.] // GMS Infect Dis. – 2020. – Vol. 8 – P. Doc24.
6. Evaluation of diagnostic accuracy of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with symptoms of urinary tract infections: a meta-analysis / Y. Zhang, C. Chen, M. Mitsnefes [et al.] // Front Pediatr. – 2024. – № 12. – P. 136– 583.
7. Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени / Е. Г. Малаева, И. О. Стома, Е. В. Воропаев [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2025. – № 1 (45). – С. 148–157.

### NEUTROPHILIC GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AS A BIOMARKER OF URINARY TRACT INFECTIONS IN LIVER CIRRHOSIS

E. G. Malaeva

*Educational institution “Gomel State Medical University”, Gomel, Republic of Belarus*

Due to the high prevalence of urinary tract infections (UTI) in patients with liver cirrhosis (LC), their impact on the prognosis of the disease, the presence of difficulties in their clinical diagnosis due to cognitive impairment of patients (hepatic encephalopathy, hepatic coma, alcoholic and mixed delirium), a search is underway for additional diagnostic markers of urinary tract infections.

According to literature data, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can be a biomarker of UTI in children and adults, and also allows differential diagnosis of asymptomatic bacteriuria and manifest urinary tract infections.

As a result of this study, significant differences in urine NGAL levels were established in patients with LC depending on the presence of urinary tract infections (without UTI Me [Q1; Q3] = 12,03 [3,75; 29,44] ng/mL, with UTI – Me [Q1; Q3] = = 61,76 [22,88; 302,83] ng/mL ( $p < 0,05$ ), urine NGAL cut-off point for UTI was determined to be 33,43 ng/mL and a positive correlation of NGAL with the saturation of the gut microbiota with major uropathogens such as *Klebsiella* and *Escherichia* was found.

Thus, urinary NGAL can be considered as an additional biomarker for the diagnosis of urinary tract infections in patients with liver cirrhosis.

**Key words:** neutrophilic gelatinase-associated lipocalin; urinary tract infection; liver cirrhosis.