

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

INFECTIOUS DISEASES

БИОМАРКЕРЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

**Хасанова А.Н.¹,
Хасанова Г.М.²,
Воробьев В.А.^{2,3},
Павлов В.Н.²,
Хасанов Д.Н.⁴,
Ван Г.Ц.⁵**

¹ Кардио-неврологический центр «Медси-ПроМедицина» (450054, г. Уфа, Пр. Октября, д. 67/2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (50008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁴ Республикаанская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, (450005 г. Уфа, ул. Достоевского, 132, Россия)

⁵ Цзилиньский университет (130012, г. Чанчунь, район Чаоян, ул. Цяньцзинь, 2699, КНР)

Автор, ответственный за переписку:
Хасанова Гүзэль Миргасимовна,
e-mail: nail_ufa1964@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. На сегодняшний день рутинно при ГЛПС оцениваются обычно общеклинические анализы (кровь с формулой, тромбоциты; моча на протеинурию/гематурию), биохимия (креатинин, мочевина, печеночные ферменты, электролиты, коагулограмма), СРБ. Эти показатели позволяют составить определенную картину тяжести заболевания. Со временем изучения ГЛПС проведено большое количество исследований и выявлены биомаркеры тяжести течения заболевания, которые не используются в практической медицине по разным причинам, одна из которых не достаточная осведомленность врачей о данных биомаркерах.

Цель. Оценить информативность исследования уровня современных биомаркеров в прогнозировании течения ГЛПС.

Материалы и методы. Анализ опубликованных данных (как российских, так и зарубежных, в том числе результаты собственных исследований) о биомаркерах тяжести ГЛПС в поисковых системах PubMed, Scopus, Google Scholar, КуберЛенинка и eLIBRARY за последние 15 лет.

Результаты. Рассмотрены биомаркеры, ассоциированные с осложнениями ГЛПС: иммунные и воспалительные показатели, маркеры эндотелиального повреждения, коагуляционные факторы, специфические индикаторы почечного повреждения.

Заключение. Цитокины (IL-6, IL-8, IL-10) стабильно ассоциированы с тяжестью ГЛПС. Маркеры воспаления острой фазы (ферритин, прокальцитонин) помогают оценить степень системного воспаления. Показатели эндотелиальной дисфункции (PTX3, галектин-3BP, suPAR, YKL-40, резистин) предсказывают тяжесть гипотензии, отёков и ОПП. Коагулопатические показатели (тромбоциты, D-димер, фибриноген, ПВ/АЧТВ) указывают на риск кровотечений и мультиорганной недостаточности. Специфические почечные маркеры (NGAL, KIM-1, мочевая IL-18) дают возможность прогнозировать тяжесть острого повреждения почек еще до развития необратимой ОПН. Комбинированное применение данных биомаркеров улучшит раннее выявление «угрожаемых» пациентов и, в итоге, повысит эффективность лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, биомаркер, тест-система, лабораторные тесты, тяжесть течения, прогнозирование

Статья поступила: 14.04.2025

Статья принята: 18.11.2025

Статья опубликована: 25.12.2025

Для цитирования: Хасанова А.Н., Хасанова Г.М., Воробьев В.А., Павлов В.Н., Хасанов Д.Н., Ван Г.Ц. Биомаркеры оценки тяжести состояния пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 56-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.7

Biomarkers for Assessing the Severity of Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Khasanova A.N.¹,
Khasanova G.M.²,
Vorobyov V.A.^{2,3},
Pavlov V.N.²,
Khasanov D.N.⁴,
Wang G.⁵

¹ Cardio-Neurological Center "Medsi-ProMeditina" (Oktyabrya Ave., 67/2, Ufa 450054, Russian Federation)

² Bashkir State Medical University of the Russian Ministry of Health (3 Lenin St., Ufa, 50008, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Krasnogo Vosstaniya St., 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁴ Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatova (Dostoevsky St., 132, Ufa 450005, Russian Federation)

⁵ Jilin University (2699 Qianjin Road, Chaoyang District, Changchun 130012, China)

RESUME

Introduction. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) holds a leading position among natural focal infections in the Russian Federation. Currently, routine evaluation of HFRS primarily includes general clinical tests (complete blood count with differential, platelet count; urinalysis for proteinuria/hematuria), biochemical parameters (creatinine, urea, liver enzymes, electrolytes, coagulation profile), and C-reactive protein (CRP). These indicators provide a general understanding of disease severity. Since the initial investigations of HFRS, numerous studies have identified biomarkers associated with disease severity, which, however, are not utilized in clinical practice for various reasons — one of the main ones being insufficient awareness among healthcare providers.

The aim. To analyze modern laboratory tests that may be employed for predicting severe forms of HFRS.

Materials and methods. A review of published data (both Russian and international, including the results of our own research) on HFRS severity biomarkers was conducted using PubMed, Google Scholar, and CyberLeninka databases over the past 15 years.

Results. The review included biomarkers associated with HFRS complications: immune and inflammatory markers, indicators of endothelial injury, coagulation factors, and specific markers of renal damage.

Conclusion. Cytokines such as IL-6, IL-8, and IL-10 are consistently associated with HFRS severity. Acute-phase inflammatory markers (ferritin, procalcitonin) aid in assessing the degree of systemic inflammation. Markers of endothelial dysfunction (PTX3, galectin-3BP, suPAR, YKL-40, resistin) help predict the severity of hypotension, edema, and acute kidney injury. Coagulation indicators (platelet count, D-dimer, fibrinogen, PT/aPTT) reflect the risk of bleeding and multiorgan failure. Specific renal biomarkers (NGAL, KIM-1, urinary IL-18) allow for early prediction of acute kidney damage before irreversible renal failure develops. Combined application of these biomarkers can significantly improve early identification of high-risk patients and ultimately enhance the effectiveness of HFRS treatment.

Corresponding author:

Guzel N. Khasanova,

e-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, biomarker, test system, laboratory tests, disease severity, prognosis

Received: 14.04.2025

Accepted: 18.11.2025

Published: 25.12.2025

For citation: Khasanova A.N., Khasanova G.M., Vorobyov V.A., Pavlov V.N., Khasanov D.N., Wang G. Biomarkers for assessing the severity of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 56-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.7

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное, зоонозное заболевание, характеризующееся лихорадкой, сосудистой утечкой, коагулопатией и острым повреждением почек (ОПП) [1]. Тяжесть течения ГЛПС варьирует от легких форм до жизнеугрожающих состояний. В тяжелых случаях развиваются гиповолемический или инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность (ОПН) с потребностью в диализе, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) с кровотечениями, а также множественные органные поражения (печени, легких, ЦНС). Летальность при ГЛПС колеблется от 1 % при инфекциях *Puumala virus* (Европа) до 5–15 % при инфекциях *Hantaan* и *Dobrava* (Азия) [1]. Выявление ранних биомаркеров, предсказывающих развитие этих осложнений (тяжелого ОПП/ОПН, шока, ДВС), имеет критическое значение для своевременного интенсивного лечения и снижения смертности.

ЦЕЛЬ

Оценить информативность исследования уровня современных биомаркеров в прогнозировании течения ГЛПС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена в формате нарративного обзора в соответствии с критериями SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles). Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, КиберЛенинка и eLibrary. Использованы комбинации ключевых слов на английском и русском языках: «hemorrhagic fever with renal syndrome», «HFRS», «biomarkers», «disease severity», «acute kidney injury», «цитокины», «ГЛПС», «биомаркеры тяжести». Временной диапазон охватывал 2009–2025 гг. Первоначально отобрано 187 публикаций, из которых после исключения дублирующихся и нерелевантных (описание единичных клинических случаев без биомаркеров, статьи с низким уровнем доказательности) в итоговый анализ включено 40 источников. В обзор вошли оригинальные клинические исследования, метаанализы, обзоры, а также федеральные клинические рекомендации. Дополнительно учтены результаты собственных наблюдений авторов, полученные в рамках исследований пациентов с ГЛПС в России. Критериями включения являлись: наличие данных о лабораторных маркерах, связанных с прогнозированием тяжести ГЛПС (цитокины; показатели воспаления, коагуляции, эндотелиальной дисфункции и почечного повреждения), публикации на русском или английском языках, доступные в полном тексте. Исключались работы, посвящённые исключительно эпидемиологическим или

вирусологическим аспектам без связи с биомаркерами тяжести.

Структура обзора построена по группам биомаркеров:

1. иммунные и воспалительные цитокины;
2. показатели острой фазы и системного воспаления;
3. маркеры эндотелиальной дисфункции и сосудистой утечки;
4. показатели коагуляции и ДВС-синдрома;
5. специфические индикаторы острого почечного повреждения.

Такой подход обеспечивает логическую последовательность анализа и позволяет оценить клинико-прогностическую значимость каждого класса биомаркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть ГЛПС определяется степенью дисфункции жизненно важных органов и развитием осложнений. К специфическим осложнениям относят инфекционно-токсический шок (ИТШ) вследствие массивной плазматической утечки и цитокинового шторма, острую почечную недостаточность с уремией, ДВС-синдром с нарушением коагуляции, внутренние кровотечения, острый респираторный дистресс-синдром и отек легких, отек головного мозга [2]. Рассмотрены биомаркеры, ассоциированные с осложнениями ГЛПС: иммунные и воспалительные показатели, маркеры эндотелиального повреждения, коагуляционные факторы, специфические индикаторы почечного повреждения.

ИММУННЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Интерлейкин-6 (IL-6)

IL-6 – плейотропный провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в остром воспалении и переходе врожденного иммунитета в адаптивный [3]. В норме уровень IL-6 низок, но при инфекции быстро нарастает, стимулируя синтез белков острой фазы в печени и активацию В- и Т-клеток. При ГЛПС отмечается резкое повышение продукции IL-6, особенно в тяжелых случаях [4]. Высокая концентрация IL-6 в плазме достоверно коррелирует с более выраженной тромбоцитопенией, лейкоцитозом, длительностью госпитализации, а главное – предсказывает развитие тяжелого острого повреждения почек. В моче также выявляется повышенная экскреция IL-6, отражающая локальную почечную продукцию и ассоциированную с альбуминурией. IL-6, по данным большинства исследований, является одним из самых информативных биомаркеров тяжести при ГЛПС [4]. В крайне тяжелых случаях ГЛПС («с высокой летальностью») у пациентов отмечают «экстремально высокие уровни IL-6», зачастую в сочетании с резким повышением IL-10 и IFN-γ. Считается,

что чрезмерный выброс IL-6 вносит вклад в синдром капиллярной утечки (путем нарушения барьерной функции эндотелия) и в развитие инфекционно-токсического шока.

Интерлейкин-8 (IL-8) и интерлейкин-10 (IL-10)

IL-8 — хемокин, привлекающий нейтрофилы, а IL-10 — ключевой противовоспалительный цитокин, подавляющий избыточный иммунный ответ. Оба этих медиатора также вовлечены в патогенез тяжёлого ГЛПС. В исследованиях показано, что у пациентов с тяжёлым течением уровни IL-8 и IL-10 значительно выше, чем при лёгком/среднетяжёлом [5]. Российские исследования иммунного статуса при ГЛПС подтверждают, что при тяжёлом течении формируется характерная комбинация: IL-6 и IL-10 резко повышены и коррелируют между собой, что указывает на одновременную активацию про- и противовоспалительных путей [6]. Экстремальные концентрации IL-10 (наряду с IL-6 и IFN-γ) ассоциируются с развитием крайне тяжелой, часто летальной формы ГЛПС. Повышение IL-8 способствует массивной активации нейтрофилов и может отражать степень системного воспаления. IL-10 же возрастает вторично, пытаясь ограничить чрезмерное воспаление; однако очень высокие уровни IL-10 при тяжёлом течении могут свидетельствовать о развивающемся иммунном параличе.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и его рецепторы

TNF-α — один из основных медиаторов воспаления. Результаты наших исследований показали достоверное повышение TNF-α в лихорадочном и олигурическом периодах тяжелой формы ГЛПС по сравнению с ГЛПС средней тяжести и контрольной группой [7]. Греческие ученые не нашли достоверных различий уровня TNF-α при тяжёлых и среднетяжёлых случаях ГЛПС, тогда как растворимый рецептор 1 к TNF (sTNFR1) был значительно выше при тяжёлом течении [8]. sTNFR1 является ингибитором TNF и маркером продолжительной активации TNF-системы. Повышение sTNFR1 может указывать на интенсивную выработку TNF-α ранее в заболевании и связано с более тяжёлым течением.

IFN-γ и другие цитокины Th1-ответа

IFN-γ — ключевой цитокин клеточного иммунного ответа (Th1 тип), участвующий в противовирусной защите. При тяжёлых формах ГЛПС отмечены очень высокие уровни IFN-γ, сочетанные с экстремальными IL-6/IL-10, что, как отмечалось, характерно для наиболее злокачественных вариантов течения [6]. Повышение IFN-γ отражает клеточно-опосредованную иммунную реакцию. С одной стороны, это способствует освобождению от вируса, с другой — чрезмерный Th1-ответ может повреждать ткани. В исследованиях показано, что у больных ГЛПС тяжёлого и среднетяжёлого течения повышены уровни целого каскада Th1-цитокинов (IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) на фоне подавления противовоспалительных IL-4, IL-1β. Такой дисбаланс коррелирует с тяжестью состояния [6, 7]. Таким образом, наряду с IL-6/8/10, показатели провоспалительных цитокинов клеточного иммунитета (IFN-γ, TNF-α, IL-12) также могут

служить индикаторами тяжёлого течения, особенно если их уровни выходят за пределы, обычно наблюдаемые при умеренной форме.

ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОЙ ФАЗЫ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

С-реактивный белок (СРБ)

СРБ — классический белок острой фазы, синтезируемый в печени под стимуляцией IL-6 [9]. При инфекциях СРБ быстро нарастает (до 1000× нормы) и служит маркером воспаления. Практически у всех пациентов с ГЛПС концентрация СРБ повышена относительно нормы [8]. Однако диапазон значений очень широкий (в финской выборке от 11 до 269 мг/л, медиана ~69 мг/л). Способность СРБ предсказывать тяжесть ГЛПС остается спорной. В ряде исследований (Финляндия) не выявлено связи максимального уровня СРБ с тяжестью тромбоцитопении, лейкоцитоза, степенью ОПП или длительностью госпитализации. Более того, повышенный СРБ ассоциировался с меньшей тяжестью ОПП [4]. Предполагается, что СРБ может защищать почки, усиливая клиренс иммунных комплексов в клубочках. В противоположность этому, немецкие данные указывают, что очень высокий СРБ все же чаще наблюдается при тяжелом ОПП [8]. На практике СРБ более полезен для диагностики бактериальных сопутствующих инфекций: показано, что у больных ГЛПС с присоединившейся бактериальной инфекцией уровень СРБ значительно выше, чем без нее. Порог ~СРБ >80–100 мг/л может косвенно указывать на вероятное бактериальное осложнение, поскольку чисто вирусное воспаление обычно дает более умеренный СРБ [8]. В целом для оценки тяжести ГЛПС СРБ считается менее специфичным маркером.

Прокальцитонин (PCT)

PCT — прогормон кальцитонина, который в норме вырабатывается С-клетками щитовидной железы, а при системной инфекции (особенно бактериальной) секreтируется множеством тканей и коррелирует с тяжестью сепсиса [10]. PCT широко используется для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций (при вирусах обычно повышается умеренно или не повышается). Тем интереснее изучить его при тяжёлом ГЛПС. Результаты здесь различаются в зависимости от популяции: в Европе у большинства пациентов PCT не показывал связи с тяжестью вирусного заболевания, т.е. высокие PCT встречались и при относительно нетяжёлом течении. Следовательно, при PUUV-нефропатии прокальцитонин не отражает степень тяжести вирусной инфекции [11]. Однако в Китае (где ГЛПС вызывается более вирулентными вирусами Hantaan, Seoul) у тяжелых пациентов средний PCT значительно выше, чем у лёгких, и AUC ROC для прогнозирования тяжёлого течения составила 0,82 [8]. В той же работе при пороговом уровне чувствительность PCT 76 %, специфичность 60 %. Повышенный PCT >0,5–1,0 нг/мл у больного ГЛПС должен настороживать: либо это свидетельство развития сепсиса

(бактериального), либо отражение крайне выраженной системной воспалительной реакции. В отсутствие ко-инфекции прокальцитонин не является надёжным индикатором чисто хантавирусной тяжелой инфекции, но может помочь выявить пациентов с потенциально осложнённым течением, требующих более пристального наблюдения [8].

Ферритин

Ферритин — белок, связывающий железо; при воспалении он выступает как маркер активации макрофагов и системного воспаления (особенно при цитокиновом штурме, синдроме активации макрофагов/гемофагоцитозе). Известно, что очень высокие уровни ферритина ($>500-1000$ нг/мл) наблюдаются при тяжёлых вирусных геморрагических лихорадках и коррелируют с неблагоприятным исходом. В контексте ГЛПС это подтверждилось в исследовании в Китае: у тяжёлых пациентов средний ферритин был в несколько раз выше, чем у лёгких [8]. AUC ферритина для предсказания тяжёлого течения составила 0,73 (чувствительность 75 %, специфичность 88 %). Более того, ферритин оказался маркером летальности: среди умерших уровень ферритина значительно превышал таковой у выживших, и прогностическая ценность ферритина для смертельного исхода очень высокая (AUC 0,85). Например, при пороге 1500 нг/мл чувствительность была 93 % при специфичности 74 % для прогнозирования летального исхода. Таким образом, ферритин можно считать важным прогностическим биомаркером гипервоспалительного синдрома при ГЛПС.

Нейтрофил-лимфоцитарный индекс (NLR)

NLR — это отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам, простой показатель, отражающий сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилеза и лимфопении при остром стрессе/воспалении. Этот индекс зарекомендовал себя как предиктор исхода при различных критических состояниях (сепсис, пневмония, COVID-19 и др.) [12]. При ГЛПС было показано, что NLR у пациентов значительно возрастает в остром периоде, особенно при тяжёлом течении [13]. Медианный NLR на момент поступления составил 3,8 (норма — 1,8), а максимальный за болезнь 4,2, доходя в ряде случаев до >10 . NLR при поступлении статистически коррелирует с такими показателями тяжести, как длительность госпитализации и пиковый уровень креатинина. То есть, чем выше NLR в начале болезни, тем более выраженным окажется ОПП и тем дольше пациент будет нуждаться в стационарном лечении. На фоне роста NLR отмечено повышение циркулирующего нефрина (маркер повреждения подоцитов), причём максимальный нефрин коррелировал с максимальным NLR. Это указывает, что повреждение клубочков почек и утечка белка возникает рано и может предшествовать системному воспалению. Тем не менее, NLR признаётся полезным простым маркером, дополняющим другие показатели тяжести при ГЛПС. В клинике его можно использовать при госпитализации для стратификации риска: например, NLR $>3-4$ может обозначать группу высокого риска развития тяжёлого ОПП и осложнений.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ

Пентраксин-3, Pentraxin-3 (PTX3)

PTX3 — белок семейства пентраксинов (как и СРБ), однако в отличие от СРБ синтезируется не в печени, а непосредственно в очаге воспаления различными клетками (дendритными, эндотелиальными, макрофагами, нейтрофилами) в ответ на сигналы инфекции. PTX3 участвует во врождённом иммунитете как растворимый паттерн-распознающий рецептор: связывает микробные молекулы, активирует комплемент (через C1q, фактор H) и модулирует воспаление [14]. Интересно, что PTX3 обладает прямой противовирусной активностью против ряда вирусов (цитомегаловирус, грипп). При ГЛПС PTX3 привлек внимание как потенциальный маркер эндотелиального повреждения. Показано, что у пациентов с ГЛПС (в т.ч. вызванной вирусом Хантаан) уровень PTX3 в крови значительно повышен, и высокий PTX3 имеет прогностическую ценность в отношении риска летального исхода [15]. В европейских наблюдениях (РУУВ-нефропатия) плазменный PTX3 также резко возрастает в остром периоде и ассоциирован с более тяжелым клиническим течением. Так, при высоких концентрациях PTX3 отмечались: более тяжёлый ОПП (выше креатинин), более выраженная тромбоцитопения и длительная госпитализация [16]. Особенno сильная связь PTX3 установлена с тромбоцитопенией — высокий PTX3 достоверно предсказывал развитие значимой тромбоцитопении [4]. Его преимущество в том, что он более специфичен для местного иммунного ответа, чем печёночные острофазовые белки. Высокий PTX3 ($>10-15$ нг/мл, к примеру) у больного ГЛПС следует расценивать как неблагоприятный признак, указывающий на риск тяжёлых осложнений (шок, ДВС, ОПП).

Галектин-3-связывающий белок (Gal-3BP)

Gal-3BP (также известен как Mac-2 binding protein) — секретируемый гликопротеин, входящий в состав сыворотки и внеклеточного матрикса. Он способен связываться с галектином-3 и участвует в иммунных реакциях. При ГЛПС, вызванной Puumala virus, обнаружено, что уровень Gal-3BP значительно повышается в остром периоде и коррелирует с признаками тяжести — в частности, с объёмом выпота/отёков (задержкой жидкости) и длительностью госпитализации [17]. Иначе говоря, чем выше Gal-3BP, тем больше у пациента выражен синдром капиллярной утечки (приводящий к отёкам, плевральному выпоту, прибавке массы). Также Gal-3BP ассоциирован с активацией комплемента, что наводит на мысль о его возможной роли в противовирусном ответе: Gal-3BP способен активировать врождённый иммунитет через систему комплемента [4]. Практическое значение: Gal-3BP можно использовать как индикатор степени сосудистой утечки и «перегрузки жидкостью» при ГЛПС, опосредованно указывающий на тяжесть гемодинамических нарушений. Очень высокий Gal-3BP может предвещать развитие гипотензии, отека легких и др. Однако корреляция

Gal-3BP с тромбоцитопенией или непосредственно с ОПП не прослежена – то есть это скорее маркер именно эндотелиальной дисфункции.

Растворимая форма рецептора активатора плазминогена урокиназы, Soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)

suPAR — рецептор урокиназы, экспрессируемый на многих клетках (нейтрофилы, моноциты, эндотелий, подоциты и др.) и участвующий в миграции лейкоцитов, ремоделировании тканей и активации β -интегринов [18]. Растворимая форма (suPAR) образуется при протеолизе рецептора и отражает уровень иммунной активации. При ГЛПС обнаружено резкое увеличение suPAR в плазме, причём чем выше suPAR, тем тяжелее инфекция: финские исследователи показали, что высокий suPAR достоверно коррелирует с выраженностью тромбоцитопении, лейкоцитоза, степенью ОПП (по пику креатинина) и длительностью госпитализации [19]. То есть suPAR – один из самых универсальных индикаторов тяжести, сопоставимый по информативности с IL-6. Также интересна связь suPAR с почечным повреждением: сыровороточный suPAR коррелирует с уровнем протеинурии и концентрацией нефрина в моче (нефрин — маркер повреждения подоцитов). Более того, уровень suPAR в моче в остром периоде также повышен и коррелирует с тяжестью заболевания, длительностью стационара, тяжестью ОПП и степенью протеинурии. Отсутствие прямой корреляции между плазменным и мочевым suPAR предполагает, что часть suPAR продуцируется локально в почках во время инфекции [20]. В экспериментальных работах suPAR доказан как фактор, вызывающий повреждение подоцитов и протеинурию (через активацию $\alpha_v\beta_3$ -интегрина и снижение нефрина). Таким образом, при ГЛПС suPAR не только выступает маркером тяжести, но и, вероятно, участвует в патогенезе ОПП, усиливая протеинурию и гломерулопатию. Клинически высокий suPAR ($>5-6$ нг/мл) указывает на сильную активацию иммунной системы и ассоциирован с риском тяжёлого ОПП; его измерение может помочь в ранней идентификации тяжёлых случаев.

Резистин

Резистин — цитокин (ранее считавшийся «адипокином»), секреируемый преимущественно макрофагами и мононуклеарами, связанный с воспалительными реакциями и инсулинерезистентностью. Установлено, что при сепсисе с ОПП уровень резистина резко повышается, причём у септического шока с ОПП он выше, чем у септических пациентов без ОПП [21]. Также резистин повышается при вирусных геморрагических лихорадках (денге, КГЛ) и ассоциирован с тяжестью заболевания [22]. При ГЛПС было показано, что в олигурическом периоде концентрация резистина в плазме значительно возрастает, и высокий резистин коррелирует с более тяжёлым ОПП (более высоким креатинином), а также с другими показателями тяжести – выраженностю тромбоцитопении, длительностью госпитализации. Кроме того, повышенный резистин ассоциирован с наличием гематурии и протеинурии [21]. Последнее наблюдение важно: почки являются одним из органов

клиренса резистина, поэтому при почечной недостаточности его уровень растёт. Однако корреляция именно с альбуминурией наводит на мысль, что резистин может играть роль в патогенезе ОПП при ГЛПС, усиливая воспаление в почках. В любом случае, резистин – перспективный маркер тяжести ОПП: его высокие значения ($>20-30$ нг/мл) в острый период свидетельствуют о серьёзном воспалительном повреждении почек.

Хитиназа-3-подобный белок 1, (YKL-40)

YKL-40 — гликопротеин, секретируемый активированными макрофагами, нейтрофилами и сосудистыми клетками при воспалении и повреждении эндотелия [23]. Он способствует хемотаксису, ангиогенезу, ремоделированию тканей и, в целом, является маркером хронического и острого воспаления. При ГЛПС отмечено повышение уровня YKL-40 в острой фазе [24]. Высокий уровень YKL-40 коррелирует с продолжительностью госпитализации (интегральный показатель общей тяжести). Также есть связь с тяжестью воспаления и ОПП: пациенты с более выраженным повышением YKL-40 имели более сильный системный воспалительный ответ и хуже функцию почек. YKL-40 оставался повышенным на протяжении всего острого периода, отражая постоянное воспаление. Однако замечено, что YKL-40 не коррелирует с проявлениями сосудистой утечки (степенью гемоконцентрации, объёмом выпота) и с тромбоцитопенией. Следовательно, YKL-40 – это маркер воспаления и повреждения тканей, но не специфичный маркер сосудистой проницаемости.

Циркулирующая внеклеточная ДНК (cf-DNA)

Фрагменты клеточной ДНК в плазме высвобождаются при гибели клеток (апоптоз, некроз) или активной секреции NETозом нейтрофилов. Повышение уровня cf-DNA отмечается при тяжёлых повреждениях (травмы, сепсис, опухоли) и часто несет неблагоприятный прогноз. При ГЛПС, вызванной вирусом Хантаан, повышение cf-DNA отмечается уже в ранней стадии и коррелирует с вирусной нагрузкой и тяжестью болезни [25]. Качественный анализ показывает преимущественно апоптотическое происхождение этих фрагментов, то есть они являются индикатором программируемой клеточной гибели вследствие инфекции. В случае Риумала-нефропатии общий уровень cf-DNA в плазме также повышен в острой фазе. Высокий cf-DNA ассоциирован с более тяжёлым течением в рамках выраженной тромбоцитопении, уровнем лейкоцитоза и длительностью госпитализации [26]. Однако, что примечательно, cf-DNA не коррелирует со степенью ОПП (уровнем креатинина). Видимо, циркулирующая ДНК отражает системное клеточное повреждение (например, эндотелия, иммунных клеток), но не является специфичным маркером почечной дисфункции. Анализ cf-DNA в моче у пациентов с ГЛПС не выявил повышения, и она не связана с тяжестью ОПП [4], что подтверждает: источник cf-DNA – преимущественно внекорнеальный (не из почек). Таким образом, повышенная cf-DNA сигнализирует о массивной гибели клеток и может рассматриваться как неспецифический маркер тяжести (похожий на ЛДГ).

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ДВС-СИНДРОМ

Тяжелые формы ГЛПС почти всегда сопровождаются выраженным нарушениями свертывания: от умеренной коагулопатии потребления до развернутого ДВС-синдрома. Это отражает генерализованное эндотелиальное повреждение и активацию как коагуляционного, так и фибринолитического каскада. Рассмотрим ключевые маркеры, такие как **тромбоцитопения** — один из самых ранних и надежных индикаторов тяжести ГЛПС. У большинства пациентов количество тромбоцитов падает в лихорадочный период, но степень падения различается. У тяжелых больных уровень тромбоцитов гораздо ниже, нередко $<30-50 \times 10^9/\text{л}$, с появлением петехиальных кровоизлияний. Согласно исследованиям, минимальное число тромбоцитов и масштаб их снижения коррелируют с риском тяжелого исхода [27]. По данным метаанализа среди умерших среднее число тромбоцитов было значимо меньше, чем у выживших [1]. Снижение тромбоцитов связано не только с кровотечениями, но и с почечным повреждением: было показано, что очень низкий уровень тромбоцитов предсказывает развитие острой почечной недостаточности при ГЛПС (нефропатии эпидемической). Механизмы включают потребление тромбоцитов в микротромбах и их секвестрацию в поврежденном эндотелии. В практике уровень тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ следует расценивать как критерий тяжелого течения, ассоциированный с ДВС.

D-димер и продукты фибринолиза

D-димер — фрагмент фибринина, образующийся при его распаде плазмином, традиционный маркер тромбообразования и последующего фибринолиза. По данным научной литературы у 26–28 % больных ГЛПС был уровень D-димера больше 2–2,5 мг/л, что соответствовало явлому ДВС [28]. Высокие D-димеры в сочетании с тромбоцитопенией вносят основной вклад в ДВС-индекс (шкала оценки). В целом D-димер можно считать маркером тяжести: у пациентов с более тяжелым течением значения D-димера кратно выше (например, $>4-5 \text{ мг/л}$), тогда как при легких формах D-димер может быть умеренно повышен ($0,5-1 \text{ мг/л}$). Также очень высокий D-димер указывает на риск тромбозов и ТЭЛА, что тоже описано при ГЛПС [29].

Фибриноген

Концентрация фибриногена в плазме при ГЛПС может динамически меняться. В лихорадочный период фибриноген часто повышен как белок острой фазы, но по мере развития ДВС, он снижается вследствие потребления в тромбах. Снижение фибриногена $<1-2 \text{ г/л}$ на фоне высокой активации фибринолиза — признак явного ДВС-синдрома [30]. Однако единовременное измерение фибриногена менее показательно, чем комплексный индекс. Предложено использовать отношение фибриноген/СРБ: при отсутствии ДВС фибриноген обычно адекватно высок (на фоне высокого СРБ), а при ДВС фибриноген относительно низок для данного уровня СРБ (то есть отношение <100). Включение этого отношения в критерии улучшило специфичность

выявления ДВС и прогнозирования тяжелого течения. Практически, падающий фибриноген на фоне прогрессирующей ГЛПС — плохой знак, говорящий о потреблении коагуляционных резервов и переходе ДВС в фазу гипокоагуляции с риском кровотечений [30].

Протромбиновое время (МНО) и АЧТВ

Удлинение протромбинового времени (повышение МНО) и АЧТВ свидетельствует о дефиците коагуляционных факторов вследствие потребления или поражения печени. При тяжелом течении ГЛПС нередко отмечается удлинение этих показателей. Метаанализ показал, что у умерших пациентов среднее АЧТВ и ПВ были значительно выше (ПВ удлинено, МНО $>1,4$) по сравнению с выжившими [1]. В исследовании из Финляндии удлинение ПВ >6 сек (МНО $>1,4$) наблюдалось в 15–20 % случаев, часто сочетаясь с ДВС [30]. Таким образом, коагулограмма — важный компонент оценки тяжести: значимое отклонение ПВ/АЧТВ от нормы сигнализирует о развивающемся ДВС-синдроме или печеночной дисфункции. В ДВС-скоринг ISTH (шкалу оценки Международного общества по тромбозу и гемостазу): тромбоциты, фибриноген, D-димер и протромбиновое время. Получив у пациента суммарный балл ≥ 5 , можно говорить об явном ДВС, что в исследованиях достоверно ассоциировалось с более тяжелым течением [30]. Интересно, что неразвернутый ДВС (субклинический) встречается еще чаще; такие пациенты тоже требуют внимания, поскольку коагулопатия у них может усугубиться.

Активация комплемента и тканевой фактор

Косвенными маркерами гиперкоагуляции являются повышение уровня циркулирующего тканевого фактора и компонентов комплемента. Например, у пациентов с ГЛПС выявлена повышенная активность тканевого фактора на микрочастицах, что способствует тромбообразованию (особенно венозным тромбозам) [29]. Также об активации комплемента свидетельствует повышение уровня sC5b-9 (терминального комплекса) — при ГЛПС Ruumala он был повышен и коррелировал с тяжестью тромбоцитопении [4]. Это подтверждает связь между комплемент-системой и коагуляцией: чрезмерная активация обеих ведет к повреждению эндотелия и активации тромбоцитов. В целом, развитие ДВС-синдрома при ГЛПС — грозный знак, напрямую связанный с тяжестью инфекции. Наличие ДВС (по критериям ISTH) у пациента значимо повышает шансы на осложненное течение и требует максимально интенсивной терапии [31]. Соответственно, лабораторные маркеры коагулопатии (тромбоциты, D-димер, фибриноген, ПВ/АЧТВ) — обязательная часть мониторинга тяжелого больного ГЛПС. Их динамика (ухудшение или улучшение) нередко служит критерием эффективности терапии.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ)

Поражение почек — центральное звено патогенеза ГЛПС, поэтому множество исследований

посвящены выявлению ранних маркеров ОПП у этих пациентов. Стандартные показатели – сывороточный креатинин и мочевина, суточный диурез – конечно, отражают степень почечной недостаточности, однако они повышаются уже при развернутом ОПП. Для предсказания же тяжелого ОПП (ОПН) используют как общевоспалительные маркеры (описанные выше), так и новые специфичные биомаркеры повреждения почечной паренхимы.

Креатинин и мочевина крови

Рост креатинина >130 мкмоль/л свидетельствует об ОПП, а >350 – 500 мкмоль/л – об ОПН. У тяжелых больных ГЛПС креатинин часто превышает 700–900 мкмоль/л в олигурической стадии. Сам по себе уровень креатинина уже является маркером тяжести [32]. По данным метаанализа установлено, что у погибших пациентов креатинин был значительно выше, чем у выживших, и большинству проводился частый или постоянный диализ [1]. Таким образом, очень высокий креатинин, особенно не поддающийся коррекции, прогностически неблагоприятен. Тем не менее, креатинин – запоздалый показатель; в первые дни болезни он может быть еще нормальным, несмотря на запущенные патологические процессы. Поэтому исследователи сосредоточены на поиске более ранних биомаркеров.

ПРОТЕИНУРИЯ И ГЕМАТУРИЯ

Анализ мочи – простой способ оценить повреждение почек. Известно, что обилие белка и крови в моче на ранних этапах ГЛПС связано с более тяжелым течением [4]. В частности, протеинурия $>3,5$ г/сут (нефротический диапазон) в первые дни олигурического периода – неблагоприятный признак, свидетельствующий о выраженным гломерулярном повреждении, что чаще бывает при тяжелом капиллярном синдроме. В российской практике уровень протеинурии и гематурии используется как один из критериев прогноза: выраженная протеинурия и микрогематурия ассоциированы с более глубоким ОПП и длительным восстановительным периодом [33]. Повышенная альбуминурия коррелирует с такими маркерами, как IL-6 в моче и резистин в плазме [21], что подтверждает: протеинурия отражает тяжесть иммунного поражения почек. Таким образом, анализ мочи – «дешевый биомаркер», который в совокупности с другими данными (цитокины, суточный диурез) может служить ранним индикатором неблагоприятного прогноза.

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

NGAL – небольшой белок липокалин, секретируемый нейтрофилами и почечным эпителием при повреждениях. NGAL признан одним из наиболее чувствительных и ранних биомаркеров острого почечного повреждения: его уровень в моче и плазме повышается уже через 2–6 часов от начала ишемии или

нефротоксического действия, значительно опережая креатинин [34]. При ГЛПС это также оказалось справедливым. В немецком исследовании продемонстрировано, что уровень NGAL в моче при поступлении хорошо предсказывает последующую тяжесть ОПП [35]. Более высокие концентрации NGAL на ходу коррелировали с более высоким пиком креатинина и более длительным пребыванием в стационаре. Причем прогностическая ценность NGAL проявляется уже при госпитализации, то есть задолго до развития максимального ОПП [35] with a substantial number of previously healthy individuals developing acute kidney injury (AKI). NGAL предлагается использовать для ранней стратификации риска ОПП у больных ГЛПС: если уровень NGAL в моче высок (например, >150 мг/л), то велика вероятность тяжелого олигурического периода и необходимости диализа. В сочетании с другими маркерами (IL-6, суточный диурез) NGAL может улучшить модель прогнозирования.

Цистатин С

Альтернативный эндогенный маркер СКФ, повышается при снижении почечной фильтрации быстрее креатинина [32]. В контексте нашего обзора можно упомянуть, что в отличие от NGAL/KIM-1, цистатин С – не маркер повреждения, а маркер функции, поэтому он приблизительно равнозначен креатинину для прогноза.

Молекула повреждения почек 1, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

KIM-1 – гликопротеин, экспрессируемый в эпителии почечных канальцев при их повреждении. Он не обнаруживается в моче у здоровых, но резко повышается при ишемическом или токсическом ОПП. В исследовании с участием российских пациентов с ГЛПС проведен анализ 12 потенциальных уринальных биомаркеров нефротоксичности в олигурической фазе [32]. Выявлено достоверное повышение KIM-1 в моче у больных ГЛПС (особенно тяжелых). Это подтверждает выраженное тубулярное повреждение. Также повышенными оказались уровни кластерина (маркер апоптоза клеток почек), MCP-1 (хемоаттрактант моноцитов, отражает воспаление в почках) и IL-18 (противовоспалительный цитокин, высвобождающийся канальцевыми клетками при их повреждении) [32]. Повышение IL-18 в моче – дополнительный признак острого повреждения почек, ранее показанный как предиктор ОПП, например, после кардиохирургических вмешательств. Таким образом, комбинация мочевых биомаркеров (KIM-1, IL-18, NGAL, кластерин, MCP-1) даёт более полную картину: при тяжелом ГЛПС они все, как правило, значимо выше нормы, что указывает на некроз/апоптоз канальцев и воспаление в почках. Эти маркеры еще не вошли в широкую практику, но в научных работах продемонстрировали способность идентифицировать тяжелое ОПП задолго до развития уремии.

GATA-связывающий белок 3, GATA-3 (мРНК в мочевом осадке)

Оригинальный подход к оценке локального почечного иммунного ответа – измерение экспрессии

определенных генов в клетках, выделенных из мочи. GATA-3 —транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки Th2-лимфоцитов, а также экспрессируемый в эпителии дистальных канальцев и собирательных трубочек [36]. В исследовании финских ученых изучалась мРНК GATA-3 в клетках мочевого осадка у больных ГЛПС. В остром периоде уровень GATA-3 (мРНК) в моче был повышен по сравнению с периодом реконвалесценции [4]. Более того, высокая экспрессия GATA-3 ассоциировалась с тяжестью ОПП — статистически выступала независимым фактором риска тяжелого ОПП (с потребностью в диализе). Предполагается, что повышение GATA-3 отражает повреждение и активацию дистальных отделов нефрона, вовлеченных в патологию при ГЛПС [36]. Хотя метод несколько специализирован, уровень GATA-3 может служить перспективным прогностическим маркером: его повышение выше определенного порога позволяет прогнозировать развитие острой почечной недостаточности высокой степени. GATA-3 интересен еще и тем, что связывает иммунный ответ (Th2) с почечным поражением, возможно указывая на иммунопатологический компонент в дистальных канальцах.

Таким образом, спектр почечных биомаркеров при ГЛПС очень широк — от простых (креатинин, диурез, протеинурия) до высокотехнологичных (мочевые NGAL, KIM-1, GATA-3). Практически значимыми в ближайшее время могут стать NGAL и KIM-1 как быстрые индикаторы риска ОПН. Их использование совместно с общими маркерами воспаления (IL-6, suPAR и др.) позволит более точно идентифицировать пациентов, которым грозит необходимость в раннем диализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЛПС — заболевание с непредсказуемой динамикой: у части пациентов оно быстро прогрессирует к шоку, ОПН, ДВС и полиорганной недостаточности. В этих условиях прогнозирование течение заболевания в том числе с использованием современных биохимических показателей — важная задача для исследований.

За последние десятилетия выявлен ряд перспективных маркеров. Иммунные цитокины (IL-6, IL-8, IL-10) стабильно ассоциированы с тяжестью: их экстремальный дисбаланс свидетельствует о «цитокиновом штурме» и грозит шоком и ДВС [6]. Маркеры воспаления острой фазы (ферритин, прокальцитонин) помогают оценить степень системного воспаления и возможное присоединение сепсиса [8]. Показатели эндотелиальной дисфункции (PTX3, галектин-3ЗВР, suPAR, YKL-40, резистин) отражают степень капиллярной утечки, активацию комплемента и повреждение подоцитов, что предсказывает тяжесть гипотензии, отёков и ОПП [37, 20]. Коагулопатические показатели (тромбоциты, D-димер, фибриноген, ПВ/АЧТВ) прямо входят в критерии ДВС и указывают на риск кровотечений и мультиорганной недостаточности [30]. Специфические почечные маркеры (NGAL, KIM-1, мочевая IL-18) дают возможность

прогнозировать тяжесть острого повреждения почек еще до развития необратимой ОПН.

Следует подчеркнуть, что ни один отдельный маркер не охватывает всей сложности патогенеза ГЛПС. На практике перспективно использование комбинаций биомаркеров в виде тест-систем. Китайские учёные предприняли попытку создать прогностические шкалы и номограммы для раннего прогнозирования летальности при ГЛПС, включающие лабораторные показатели и клинические данные [38, 39, 40]. Например, номограмма EASTAR (2023) учитывает возраст, стадию болезни, показатели qSOFA, уровень AST и др., позволяя ранжировать пациентов по риску 30-дневной летальности [38].

В будущем такие модели могут быть дополнены специфическими биомаркерами: цитокинами, ферритином, NGAL и др., что повысит их точность.

В заключение следует сказать, что рост понимания патогенеза ГЛПС благодаря исследованию биомаркеров не только улучшает прогнозирование исходов, но и открывает новые терапевтические мишени. Например, обнаружение роли suPAR в протеинурии [4], может привести к использованию ингибиторов этих путей у тяжелых пациентов. Уже применяются в отдельных случаях глюкокортикоиды и экстракорпоральные методы для сдерживания цитокинового шторма и удаления медиаторов. Вероятно, интегрированный подход — совмещение клинической оценки, мониторинга ключевых биомаркеров и использование специализированных шкал, что обеспечит наилучшее ведение пациентов с ГЛПС и снижение летальности.

Информация о финансировании:

Исследование проведено в рамках государственного задания №1023030100047-7-3.3.8.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu W, Kuang L, Hu Y, Shi J, Li Q, Tian W. Epidemiological and clinical characteristics of death from hemorrhagic fever with renal syndrome: a meta-analysis. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1329683. doi: 10.3389/fmicb.2024.1329683
2. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский Совет.* 2017; 5: 156–161. [Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Medical Council.* 2017; 5: 156–161. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
3. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18(1): 84-95. [Simbirtsev AS. Immuno-pharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin*

- of *Siberian Medicine*. 2019; 18(1): 84-95. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95
4. Outinen TK, Mäkelä S, Pörsti I, Vaheri A, Mustonen J. Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021; 14: 45. doi: 10.3390/v14010045
 5. Maleki KT, Niemetz L, Christ W, Wigren Byström J, Thunberg T, Ahlén C, et al. IL-6 trans-signaling mediates cytokine secretion and barrier dysfunction in hantavirus-infected cells and correlates to severity in HFRS. *PLoS Pathog.* 2025; 21(4): e1013042. doi: 10.1371/journal.ppat.1013042
 6. Иванов М.Ф., Балмасова (Бучина) И.П. Патогенетическая роль цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в динамике и при различной степени тяжести. *Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунобиологии*. 2023; 100: 176–185. [Ivanov MF, Balmassova (Buchina) IP. Pathogenetic role of cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome in dynamics and with varying severity. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023; 100: 176–185. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-381
 7. Хасанов Д.Н., Свирина А.С., Хасанова Г.М. и др. Особенности клинического течения и динамики про-воспалительных цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у взрослых и детей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020; 2(86): 41-46. [Khasanov DN, Svirina AS, Khasanova GM, et al. Features of the clinical course and dynamics of proinflammatory cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome in adults and children. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020; 2(86): 41-46. (In Russ.)].
 8. Che L, Wang Z, Du N, Li L, Zhao Y, Zhang K, et al. Evaluation of Serum Ferritin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity and Mortality in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *Front Microbiol.* 2022; 13: 865233. doi: 10.3389/fmicb.2022.865233
 9. Zhou Y, Feng Y, Liang X, Gui S, Ren D, Liu Y, et al. Elevations in presepsin, PCT, hs-CRP, and IL-6 levels predict mortality among septic patients in the ICU. *J Leukoc Biol.* 2024; 116(4): 890-900. doi: 10.1093/jleuko/qjae121
 10. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci.* 2020; 17: 332–337. doi: 10.7150/ijms.39367
 11. Latus J, Kitterer D, Segerer S, Artunc F, Alscher MD, Braun N. Determination of procalcitonin levels in patients with nephropathia epidemica – a useful tool or an unnecessary diagnostic procedure? *Kidney Blood Press Res.* 2015; 40: 22–30. doi: 10.1159/000368479
 12. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7): 3636. doi: 10.3390/ijms23073636
 13. Nusshag C, Gruber G, Zeier M, Krautkrämer E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is elevated in acute hantavirus infection and correlates with markers of disease severity. *J Med Virol.* 2024; 96: e29759. doi: 10.1002/jmv.29759
 14. Porte R, Davoudian S, Asgari F, Parente R, Mantovani A, Garlanda C, et al. The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Front Immunol.* 2019; 10: 794. doi: 10.3389/fimmu.2019.00794
 15. Du H, Hu H, Wang P, Wang X, Zhang Y, Jiang H, et al. Predictive value of pentraxin-3 on disease severity and mortality risk in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 445. doi: 10.1186/s12879-021-06145-0
 16. Koskela S, Mäkelä S, Strandin T, Vaheri A, Outinen T, Joutsi-Korhonen L, et al. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021; 13(8): 1553. doi: 10.3390/v13081553
 17. Hepojoki J, Strandin T, Hetzel U, Sironen T, Klingström J, Sane J, et al. Acute hantavirus infection induces galectin-3-binding protein. *J Gen Virol.* 2014; 95: 2356–2364. doi: 10.1099/vir.0.066837-0
 18. Belvederi F, Leggeri S, Urbani A, Baroni S. suPAR as a biomarker of support in different clinical settings. *Clin Chim Acta*. 2025; 573: 120303. doi: 10.1016/j.cca.2025.120303
 19. Outinen TK, Tervo L, Mäkelä S, Huttunen R, Mäenpää N, Huhtala H, et al. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor associate with the clinical severity of acute Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2013; 8: e71335. doi: 10.1371/journal.pone.0071335
 20. Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol.* 2025; 26(1): 115. doi: 10.1186/s12882-025-04040-3
 21. Mantula PS, Outinen TK, Jaatinen P, Hämäläinen M, Huhtala H, et al. High plasma resistin associates with severe acute kidney injury in Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2018; 13: e0208017. doi: 10.1371/journal.pone.0208017
 22. Liu KT, Liu YH, Lin CY, Tsai MJ, Hsu YL, Yen MC, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and resistin are associated with dengue infection in adults. *BMC Infect Dis.* 2016; 16(1): 441. doi: 10.1186/s12879-016-1759-9
 23. Umapathy D, Dornadula S, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V, Viswanathan V, Ramkumar KM. YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines. *Immunobiology*. 2018; 223: 718–727. doi: 10.1016/j.imbio.2018.07.020
 24. Outinen TK, Mantula P, Jaatinen P, Hämäläinen M, Moilanen E, Vaheri A, et al. Glycoprotein YKL-40 Is Elevated and Predicts Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2019; 11: 767. doi: 10.3390/v11090767
 25. Lee GY, Kim WK, No JS, Yi Y, Park HC, Jung J, et al. Clinical and Immunological Predictors of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Outcome during the Early Phase. *Viruses*. 2022; 14(3): 595. doi: 10.3390/v14030595
 26. Outinen TK, Kuparinen T, Jylhävä J, Leppänen S, Mustonen J, Mäkelä S, et al. Plasma cell-free DNA levels are elevated in acute Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2012; 7: e31455. doi: 10.1371/journal.pone.0031455
 27. Schrottmaier WC, Schmuckenschlager A, Thunberg T, Wigren-Byström J, Fors-Connolly AM, Assinger A,

- et al. Direct and indirect effects of Puumala hantavirus on platelet function. *Thromb Res.* 2024; 233: 41-54. doi: 10.1016/j.thromres.2023.11.017
28. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis. *Infect Chemother.* 2022; 54(1): 1-19. doi: 10.3947/ic.2021.0148
29. Schmedes CM, Grover SP, Hisada YM, Goeijenbier M, Hultdin J, Nilsson S, et al. Circulating Extracellular Vesicle Tissue Factor Activity During Orthohantavirus Infection is Associated With Intravascular Coagulation. *J Infect Dis.* 2020; 222: 1392-1399. doi: 10.1093/infdis/jiz597
30. Chen WJ, Du H, Hu HF, Lian JQ, Jiang H, Li J, et al. Levels of peripheral blood routine, biochemical and coagulation parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and their relationship with prognosis: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2024; 24(1): 75. doi: 10.1186/s12879-023-08777-w
31. Zhao HD, Sun JJ, Liu HL. Potential clinical biomarkers in monitoring the severity of Hantaan virus infection. *Cytokine.* 2023; 170: 156340. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156340
32. Федеральные клинические рекомендации «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых». М3 РФ. 2025: 71 с. [Federal clinical guidelines «Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults». Ministry of Health of the Russian Federation. 2025: 71 (In Russ.)].
33. Шакирова В.Г., Мартынова Е.В., Саубанова А.Р., Хаертинова (Зиганшина) И.М., Хайбуллина С.Ф., Гаранина (Черенкова) Е.Е. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая Медицина.* 2019; 17: 97-102. [Shakirova VG, Martynova EV, Saubanova AR, Khaertynova (Ziganshina) IM, Khaibullina SF, Garanina (Cherenkova) EE. Analysis of kidney injury markers in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine.* 2019; 17: 97-102. (In Russ.)].
34. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1012-1024. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020
35. Bunz H, Weyrich P, Peter A, Baumann D, Tscherter O, Guthoff M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and proteinuria predict severity of acute kidney injury in Puumala virus infection. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 464. doi: 10.1186/s12879-015-1180-9
36. Library DH, Mäkelä S, Vlk J, Hurme M, Vaheri A, Ennis FA, et al. The degree of leukocytosis and urine GATA-3 mRNA levels are risk factors for severe acute kidney injury in Puumala virus nephropathia epidemica. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35402. doi: 10.1371/journal.pone.0035402
37. Korva M, Rus KR, Pavletič M, Saksida A, Knap N, Jelovšek M, et al. Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome. *Viruses.* 2019; 11: 686. doi: 10.3390/v11080686
38. Ma K, Wu T, Guo W, Wang J, Ming Q, Zhu J, et al. Clinical Characteristics and a Novel Prediction Nomogram (EASTAR) for Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Trop Med Infect Dis.* 2025; 10(2): 51. doi: 10.3390/tropicalmed10020051
39. Yang Z, Hu Q, Feng Z, Sun Y. Development and validation of a nomogram for predicting severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome: A retrospective study. *Open Med (Wars).* 2021; 16(1): 944-954. doi: 10.1515/med-2021-0307
40. Hu H, Zhan J, Chen W, Yang Y, Jiang H, Zheng X, et al. Development and validation of a novel death risk stratification scale in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome: a 14-year ambispective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2024; 30(3): 387-394. doi: 10.1016/j.cmi.2023.11.003

Сведения об авторах

Хасанова Алия Наилевна – врач Кардио-неврологического центра «Медси-ПроМедицина»; e-mail: nail_ufa1964@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>

Хасанова Гузэль Миргасимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: gmhasanova@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>

Воробьев Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Павлов Валентин Николаевич – доктор медицинских наук; профессор, Академик РАН, заведующий кафедрой урологии; ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Хасанов Динар Наилевич – врач Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; e-mail: Human-Ecology@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3209-3216>

Ван Гоцин – доктор медицинских наук, профессор Цзилиньского университета; e-mail: qing@jlu.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-9326-3755>

Information about the authors

Aliya N. Khasanova – doctor, Cardio-Neurology Center "Medsi-ProMedsina"; e-mail: nail_ufa1964@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>

Guzel' M. Khasanova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the

Russian Federation; e-mail: gmhasanova@bashgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>

Vladimir A. Vorobev – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology at the Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor of the Department of Urology and Oncology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Valentin N. Pavlov – Dr. Sc. (Med.), Professor; member of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Urology; Rector of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Dinar N. Khasanov – Physician, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatova; e-mail: Human-Ecology@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3209-3216>

Wang Guoqing – Dr. Sc. (Med.), Professor, College of Basic Medical Science, Jilin University; e-mail: qing@jlu.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-9326-3755>