

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

ANESTEZILOGIJOS KLINIKA

Monika Kairytė

**ŪMAUS INKSTŲ PAŽEIDIMO IR SISTEMINIO UŽDEGIMINIO
ATSAKO ĮTAKA MOLEKULINIŲ BIOŽYMENŲ RAIŠKAI**

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo vadovas: Gyd. Tomas Bukauskas

Darbo konsultantas: Prof. Andrius Macas

Kaunas, 2019

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY	4
3. PADĖKA.....	5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS	5
5. ETIKOS KOMITETŲ LEIDIMAS.....	5
6. SANTRUMPOS	6
7. SAŲOKOS.....	7
8. ĮVADAS.....	8
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	9
10. LITERATŪROS APŽVALGA	10
10.1 Aktualumas	10
10.2 Mechanizmas	11
10.3 Diagnostika	13
10.4 Molekuliniai biožymenys	15
10.5 Ūmus inkstų pažeidimas	16
11. TYRIMO METODIKA	18
11.1 Tyrimo organizavimas	18
11.2 Tyrimo objektas	18
11.3 Tiriamųjų atranka.....	18
11.4 Tyrimo metodai.....	19
11.5 Duomenų analizės metodai	19
12. REZULTATAI	21
12.1 Tiriamųjų demografinė charakteristika.....	21
12.2 Tiriamųjų klinikinių ir laboratorinių duomenų charakteristika	21
12.3 Tiriamųjų mikro – RNR raiškų analizė.....	25
13. REZULTATŲ APTARIMAS	27
14. IŠVADOS.....	29
15. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	30

1. SANTRAUKA

Ūmaus inkstų pažeidimo ir sisteminio uždegiminio atsako įtaka molekulinų biožymenų raiškai

Monika Kairytė

Tyrimo tikslas: Įvertinti ūmaus inkstų pažeidimo ir sisteminio uždegiminio atsako įtaką mikro-RNR (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR -23a-3p) biožymenų raiškai.

Uždaviniai: 1. Nustatyti mikro-RNR raiškos pokytį tiriamųjų, sergančių abdominaliniu sepsiu, grupėje: tarp tų, kuriems ligos eigoje progresavo ūmus inkstų pažeidimas (ŪIP), ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali. 2. Nustatyti mikro-RNR raiškos pokytį tiriamųjų, sergančių neinfekcinio sisteminio uždegiminio atsako sindromu (SUAS), grupėje: tarp tų, kuriems ligos eigoje progresavo ŪIP, ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali. 3. Nustatyti mikro-RNR biožymenų raiškos pokytį tarp sergančių neinfekciniu SUAS ir sergančių abdominaliniu sepsiu tiriamųjų, kuriems ligos eigoje progresavo ŪIP. 4. Įvertinti ŪIP ir SUAS poveikį mikro-RNR raiškai.

Metodika: Atliktas retrospektyvusis tyrimas. Tiriamieji – pacientai, sergantys abdominaliniu sepsiu, progresavusiu SUAS, bei pacientai, sergantys ūmiu miokardo infarktu su ST pakilimu ir progresavusiu SUAS. Tyrimo objektas – mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR -23a-3p raiška tiriamųjų kraujyje. Tiriamieji įvertinus klinikinius ir laboratorinius tyrimų rezultatus remiantis KDIGO kriterijais suskirstyti į pogrupius pagal galimai progresavusį ŪIP. Mikro-RNR biožymenų raiška lyginta tarp pogrupių.

Rezultatai: Mikro-RNR-23a-3p raiška 7,2167 karto buvo mažesnė neinfekcinio SUAS grupėje tiriamiesiems, kuriems progresavo ŪIP, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija išliko normali ($p < 0,05$). Mikro-RNR-23a-3p raiška statistškai reikšmingai 4,4616 karto buvo didesnė abdominaliniu sepsiu sergančių pacientų, kuriems progresavo ŪIP pogrupyje, lyginant su neinfekcinio SUAS tiriamaisiais, kuriems progresavo ŪIP. Lyginant žymenis tarp kitų pogrupių statistškai reikšmingo skirtumo nebuvo gauta ($p > 0,05$).

Išvados: Nustatyta mažesnė mikro-RNR-23a-3p raiška sergantiems neinfekciniu SUAS su progresavusiu ŪIP pacientams, lyginant su tais, kurių inkstų funkcija išliko normali. Tarp pacientų su progresavusiu ŪIP nustatyta didesnė mikro-RNR-23a-3p raiška abdominalinio sepsio pacientams nei neinfekcinio SUAS pacientams. Mikro-RNR-30d-5p raiška neinfekcinio SUAS ir abdominalinio sepsio pacientams priklausomai nuo ŪIP nesiskyrė. ŪIP poveikį mikro-RNR-146a-5p raiškai reikėtų vertinti atsargiai, nes duomenų apie šio žymens raiškos pokyčius neinfekcinio SUAS grupėje nebuvo gauta.

2. SUMMARY

Acute Kidney Injury and Systemic Inflammatory Response Influence on Molecular Biomarkers Expression

Monika Kairyte

Aim of the study: To evaluate the influence of acute kidney injury and systemic inflammatory response on the value of miRNA (miRNA-146a-5p, miRNA-30d-5p, miRNA-23a-3p) biomarkers.

Objectives: 1. To determine miRNAs expression level of fold change in abdominal sepsis patient group, between those who developed acute kidney injury (AKI) and those who maintained normal kidney function. 2. To determine miRNAs expression level of fold change in non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) patient group, between those who developed AKI and those who maintained normal kidney function. 3. To determine mi-RNAs expression level of fold change between abdominal sepsis patients and non-infectious SIRS patient groups who develops AKI. 4. To evaluate the influence of AKI and SIRS on the value of miRNA biomarkers.

Methods: Retrospective study was performed. 33 abdominal sepsis patients with identified SIRS, and 18 acute myocardial infarction with ST elevation patients with identified SIRS were enrolled into the study. Expression levels of circulating serum miR-30d-5p, miR-23a-3p, miR-146a-5p were assessed. After evaluation of clinical and laboratory test results, based on KDIGO criteria, abdominal sepsis group and non-infectious SIRS patient group were divided into AKI and non-AKI subgroups. Serum level of miRNAs were compared between the groups.

Results: The expression level of miRNR-23a-3p was 7,218 fold-lower in AKI non-infectious SIRS subgroup compared to non-AKI non-infectious SIRS subgroup ($p < 0,05$). The expression level of miRNR-23a-3p was 4,462 fold-higher in abdominal sepsis AKI subgroup compared to non-infectious SIRS AKI subgroup ($p < 0,05$). Expression levels of other miRNAs did not differ significantly between subgroups ($p > 0,05$).

Conclusions: The expression level of miRNR-23a-3p was lower in patients with AKI non-infectious SIRS compared to non-AKI non-infectious SIRS patients. The expression level of miRNR-23a-3p was higher in abdominal sepsis AKI patients compared to non-infectious SIRS AKI patients. The expression levels of miR-30d-5p in abdominal sepsis patients and non-infectious SIRS patients did not significantly differ according to AKI. The effect of AKI on miRNA-146a-5p expression level should be assessed with caution, because data on serum expression levels of this biomarker in the non-infectious SIRS group was not obtained.

3. PADĖKA

Dėkoju darbo moksliniam vadovui gyd. Tomui Bukauskui už skirtą laiką, didelę pagalbą ir vertingas pastabas ruošiant baigiamąjį magistro darbą.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autorei interesų konflikto nebuvo. Autorės indėlis – tyrimo rezultatai, gauti apdorojus duomenis, gautus vykdant Tomo Bukausko doktorantūros darbą, jo metu suformuotoje pacientų grupėje. Autorė vykdė dokumentavimą, padėjo rinkti ir apdoroti duomenis, savarankiškai interpretavo žymenų pokyčius.

5. ETIKOS KOMITETŲ LEIDIMAS

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos Sveikatos Mokslų universiteto Bioetikos centro (LSMU BEC) leidimas Nr. BEC – MF – 132 (2017–12–14).

6. SANTRUMPOS

aGFG	– apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis
CRB	– C reaktyvusis baltymas
DAMP	– su pažeidimu susijęs molekulinis modelis (<i>angl. danger-associated molecular patterns</i>)
DODS	– dauginis organų disfunkcijos sindromas
GKS	– <i>Glasgow</i> komų skalė
ITS	– intensyviosios terapijos skyrius
KDIGO	– inkstų liga: globalus baigčių gerinimas (<i>angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>)
PaCO ₂	– parcialinis anglies dvideginio slėgis
PAMP	– su patogenu susijęs molekulinis modelis (<i>angl. pathogen - associated molecular patterns</i>)
PaO ₂ / FiO ₂	– parcialinio deguonies slėgio arteriniame kraujyje ir deguonies frakcijos įpučiamame dujų mišinyje santykis
PKT	– prokalцитoninas (<i>angl. procalcitonine</i>)
SNISUAS	– sunkus neinfekcinis sisteminio uždegiminio atsako sindromas (<i>angl. severe non-infectious systemic inflammatory response syndrome</i>)
SOFA	– nuoseklus organų nepakankamumo įvertinimas (<i>angl. Sequential Organ – Failure Assessment</i>)
SUAS	– sisteminis uždegiminio atsako sindromas
ŠSD	– širdies susitraukimų dažnis
ŪIP	– ūmus inkstų pažeidimas
VAS	– vidurinis arterinis kraujo spaudimas

7. SAŲOKOS

- Mikro – RNR** – grupė mažų (20–24 nukleotidų) ribonukleino rūgšties molekulių, kurios nedalyvauja baltymų kodavime, bet reguliuoja genų ekspresiją.
- Nuoseklus organų nepakankamumo įvertinimas (SOFA)** – skalė, skirta organų nepakankamumui vertinti. Skalėje balais nuo 0 iki 4 vertinamas šešių organų sistemų (kvėpavimo, kardiovaskulinė, hepatinė, inkstų, krešėjimo bei centrinė nervų) nepakankamumo sunkumas. Kuo didesnis balų skaičius, tuo labiau sutrikusios paciento gyvybinės funkcijos ir didesnė mirties tikimybė.
- Sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS)** – sisteminis uždegiminis procesas, nepriklausantis nuo jį sukėlusios priežasties. Šiam sindromui diagnozuoti turi būti patvirtinti bent du iš keturių kriterijų: kūno temperatūra aukštesnė negu 38 °C, arba žemesnė negu 36 °C; širdies susitraukimų dažnis didesnis negu 90 k/min; kvėpavimo dažnis didesnis negu 20 k/min arba PaCO₂ mažiau negu 32 mmHg; leukocitų skaičius didesnis negu 12 000 /μl arba mažesnis negu 4000 /μl.
- Ūmus inkstų pažeidimas (ŪIP)** – heterogeniška grupė būklių, kurių metu staiga sumažėja glomerulų filtracijos greitis, padidėja serumo kreatinino koncentracija arba sumažėja išskiriamo šlapimo kiekis, išsivysto oligurija.

8. ĮVADAS

Sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) gali būti identifikuojamas keturiais klinikiniais kriterijais: tachikardija, hiperventiliacija, pakitusia temperatūra arba pakitusiu leukocitų skaičiumi kraujyje. Esant bent dviems kriterijams SUAS diagnozė yra patvirtinama. SUAS koncepcija neapsiriboja vien sisteminiu organizmo atsaku į infekciją. Sindromo priežastimi gali būti įvairios būklės, sukeliančios audinių pažeidimą, pavyzdžiui, pankreatitas, išemija, trauma, nudegimas, hemoragija, ar autoimuninė liga [1]. SUAS pasireiškimo sunkumas labai varijuoja, tačiau sunkus SUAS su kartu pasireiškusiu dauginiu organų disfunkcijos sindromu (DODS), ypač nustatant sepsį, gali būti mirtinas [2]. Sisteminis uždegiminis atsako sindromas, kartu nustačius infekciją, buvo apibūdinamas kaip sepsis – uždegiminis šeimininko organizmo atsakas į infekcijos sukėlėją [1]. Sepsis yra pirmaujanti mirties priežastis tarp ne kardiologinio profilio intensyvios terapijos skyriaus pacientų [3]. Ankstyva sepsio diagnostika ir laiku pritaikytas gydymas gerina šios ligos išėitis ir išgyvenamumą, tačiau net pritaikius tinkamą gydymą, mirštamumas nuo sepsio siekia 49,6 proc. [3,4]. Diferenciacija tarp SUAS ir sepsio yra didelis iššūkis – abu sutrikimai yra gana dažni intensyvios terapijos skyriuje (ITS), tačiau turi labai skirtingą terapinę reikšmę [3]. Neinfekcinis SUAS ir sepsis yra panašūs savo patofiziologija, kurios metu aktyvuoti uždegiminiai bei kraujo krešėjimo procesai gali sąlygoti DODS. Inkstai yra vieni pirmųjų organų, kuriuos pažeidžia šie procesai, sukeldami ūmų inkstų pažeidimą (ŪIP) [5]. Šiuo metu praktikoje sepsio diagnostikai naudojami biožymenys pasižymi nepakankamu jautrumu ir specifiškumu [6]. Vis dažniau įvairios studijos siūlo mikro-RNR žymenis kaip naują metodą, padedantį nustatyti sepsį. Nors tyrimų duomenimis kai kurie žymenys turi labai didelį jautrumą bei specifiškumą sisteminio uždegiminio atsako diagnostikoje, tačiau greta progresavęs inkstų pažeidimas galimai gali iškreipti mikro-RNR raišką. Todėl tam, kad šį metodą būtų galima taikyti klinikinėje praktikoje, reikalingi detalesni tyrimai [7,8]

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas:

Įvertinti ūmaus inkstų pažeidimo ir sisteminio uždegiminio atsako įtaką mikro-RNR (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR -23a-3p) biožymenims.

Uždaviniai:

1. Nustatyti mikro-RNR biožymenų (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR-23a-3p) raiškos pokytį tiriamųjų, sergančių abdominaliniu sepsiu grupėje: tarp tų, kuriems ligos eigoje galimai progresavo ūmus inkstų pažeidimas, ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali.
2. Nustatyti mikro-RNR biožymenų (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR -23a-3p) raiškos pokytį tiriamųjų, sergančių neinfekciniu sisteminiu uždegiminiu atsaku (sukeltu ūmaus miokardo infarkto) grupėje: tarp tų, kuriems ligos eigoje galimai progresavo ūmus inkstų pažeidimas, ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali.
3. Nustatyti mikro-RNR biožymenų (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR -23a-3p) raiškos pokytį tarp sergančių neinfekciniu sisteminiu uždegiminiu atsaku (sukeltu ūmaus miokardo infarkto) ir sergančių abdominaliniu sepsiu tiriamųjų, kuriems ligos eigoje galimai progresavo ūmus inkstų pažeidimas.
4. Įvertinti ūmaus inkstų pažeidimo ir sisteminio uždegiminio atsako poveikį mikro-RNR (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR-23a-3p) biožymenims.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1 Aktualumas

Sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) turi neabejotinai didelį pasireiškimą tiek tarp hospitalizuotų, tiek tarp besikreipusių į skubios pagalbos skyrių pacientų. 2000 metais Prancūzijoje atlikto kohortinio tyrimo duomenimis net trečdaliui hospitalizuotų pacientų pasireiškia SUAS, taip pat jis diagnozuojamas daugiau nei 50 proc. ITS gydomų pacientų ir kiek daugiau nei 80 proc. chirurginio profilio ITS pacientų. [9]. 2014 metais atliktas tyrimas parodė, jog 17,8 proc. į Skubiosios pagalbos skyrių besikreipusių pacientų buvo diagnozuotas SUAS. Šio tyrimo duomenimis dažniausios sindromą sukėlusios priežastys buvo infekcija (26 proc.), trauma (10 proc.), hemoragija (3 proc.), išemija (3 proc.), pankreatitas (1 proc.), nudegimai (1 proc.) [10]. Būklė, kuomet ne infekcijos sukulto SUAS fone pasireiškia organų disfunkcija, vadinama sunkiu neinfekciniu sisteminio uždegiminio atsako sindromu (SNISUAS *angl. SNISIRS*) [11]. SNISUAS pasireiškia dažniau nei sunkus sepsis ITS, mirštamumas nuo abiejų šių būklių nesiskiria, tačiau centrinės nervų sistemos pažeidimai gerokai dažniau pasireiškia sergant SNISUAS, taip pat organų disfunkcija statistiškai reikšmingai greičiau pasiekia piką esant SNISUAS nei sunkiam sepsiui [12]. Sepsis yra labai didelė visuomenės sveikatos problema. 2014 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktos didelės retrospektyviosios kohortos duomenimis net 6 proc. hospitalizuotų asmenų buvo nustatomas sepsis [13]. Priklausomai nuo sepsio sunkumo mirštamumas nuo šios ligos gali siekti nuo 30 iki 50 proc. [14,15]. SUAS sukeltas ūmus inkstų pažeidimas yra vienas pirmųjų bei dažniausių organų funkcijos sutrikimų, jis siejamas su didesniu sergamumu bei mirštamumu [16]. Studijos, kurios metu buvo tirti 1164 sepsiu sergantys pacientai rezultatai parodė, jog 51 proc. jų buvo diagnozuotas sepsio sukeltas ŪIP. Sepsis su greta progresavusiu ŪIP buvo siejamas su net 41 proc. išaugusiu mirštamumu ITS [17]. *Gordon AC ir bendraautoriai*, išanalizavę sunkiu sepsiu sergančių pacientų inkstų funkciją, nustatė, kad 45 proc. jų progresavo ŪIP, šio sutrikimo gydymo eigoje 30 proc. pacientų prireikė pakaitinės inkstų terapijos [18]. Sepsis išlieka viena pagrindinių ŪIP priežasčių kritiškai sergantiems ligoniams [19].

10. 2 Mechanizmas

Sisteminį uždegiminio atsako sindromą gali sukelti bet koks audinių pažeidimas, tai gali būti nudegimas, išemija, autoimuninė liga, tiesioginiai audinių sužalojimai, tarp jų ir operacijos, taip pat infekcijos [20]. Bet kuris iš šių dirgiklių, sutrikdydamas intraląstelinio ir ekstraląstelinio matrikso veiklą, užveda uždegiminį procesą. Pažeidžiamos kraujagyslės, sutrikdoma jų mikro ar makro cirkuliacija. Pažeistų ląstelių turinys išskiriamas į ekstraląstelinį matriksą. Dirgiklis inicijuoja svarbius signalus, taip sužadindamas uždegiminio atsako komponentus. Paleidžiamas vidinis krešėjimo kelias [21], inicijuojama trombocitų aktyvacija ir agregacija. Dėl aktyvuotos kontaktinės aktyvavimo sistemos (*angl. contact activating system*) sintezuojamas bradikininas [22].

Vienas svarbiausių stimulų, aktyvuojančių uždegimą, yra su pažeidimu susijęs molekulinis modelis (*angl. danger-associated molecular patterns, DAMP*) [23]. DAMP gali būti dviejų tipų – vidinis, kilęs iš šeimininko ląstelių, ir išorinis, sukeltas potencialaus patogeno. Vidiniame DAMP modelyje šeimininko ląstelės esant jų pažeidimui išskiria alerminus. Išorinis DAMP modelis vadinamas su patogeno susijusiu molekulinio modeliu (*angl. pathogen-associated molecular patterns, PAMP*), jį sudaro endotoksinai, egzotoksinai ir kitos medžiagos, kurias išskiria į organizmą patekę patogenai. Tiek DAMP, tiek PAMP metu išskiriamos medžiagos jungiasi prie mieloidinių ląstelių *toll-like* (*angl.*) receptorių (TLR) taip pradėdamos uždegimo vystymosi kaskadą, prouždegiminių citokinų gamybą ir imuninių bei endotelio ląstelių sekreciją. [24–26]. Vyksta pirmoji uždegimo fazė – iniciacija, aktyvuojami koaguliacijos, kontakto aktyvacijos ir komplemento baltymai, putliosios ląstelės, trombocitai. Visų šių iniciatorinių komponentų tarpusavio sąveikos pasekmė – bendra aktyvacija, po kurios prasideda tolimesni uždegimo vystymosi etapai – vazoaktyvi bei fagocitinė fazės [27].

Vazoaktyvios fazės metu pažeista sritis apribojama, taip palengvinamas fagocitų judėjimas ir infiltracija. Išsiskyręs bradikininas, histaminas ir kitos aktyvios medžiagos sukelia vazodilataciją. Padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ne tik leidžia lengviau leukocitams patekti į pažeidimo vietą, bet tuo pačiu sukelia vietinę audinių edemą [28]. Progresuojant vazoaktyviai fazei, prasideda fagocitinė fazė. Vyksta cirkuliuojančių fagocitų marginacija bei monocitų migracija į besivystančio uždegimo sritį. DAMP ir PAMP signalų intensyvumas sąlygoja prouždegiminių citokinų gamybą, kurią vykdo monocitai ir kitos ląstelių populiacijos. Šie prouždegiminiai citokinai (tumoro nekrozės faktorius (*angl. tumor necrosis factor-alpha (TNF-a)*), interleukinas – 1 (IL – 1), interleukinas – 6 (IL – 6), kt.) reguliuoja patogenų ir pažeistų, žuvusių organizmo ląstelių fagocitozės stiprumą. Kai DAMP arba

PAMP signalai pasiekia slenkstį, uždegimo srities mikrocirkuliacijos sistemoje formuojasi trombozė. Būtent ši trombozė apsaugo organizmą nuo patogenų ir prouždegiminių citokinų išplitimo po visą organizmą bei jų sisteminio poveikio. Dėl visų šių mechanizmų uždegiminis procesas apribojamas, lokalizuojamas, uždegimą sukėlusį priežastis pašalinama [27].

Organizmas ne visada yra pajėgus pašalinti uždegimą sukėlusią priežastį apsiribodamas tik lokalia reakcija. Uždegimą sukėlusios priežasties potencija gali viršyti lokalaus imuninio atsako galimybes, tokiu atveju jie įgauna sisteminį poveikį – aktyvuojamas sisteminis uždegiminis atsakas [24]. Šioje situacijoje užsivedusi koaguliacijos sistema, bradikininas bei komplemento sistema veikia visą organizmą, trombocitai ir putliosios ląstelės degranuliuoja išskirdami aktyvias medžiagas sisteminiu lygiu. Visi procesai, kurie vietiniame lygyje buvo naudingi, mėginant organizmui susidoroti su uždegimo priežastimi, veikia visą organizmą, sukeldami įvairias pasekmes. Dėl sisteminės vazodilatacijos mažėja kraujagyslių rezistentiškumas, didėja kraujagyslių talpa. Kaip atsakas į šį procesą pasireiškia tachikardija, tachipnėja. Lokalaus uždegimo atveju itin svarbi edema, sisteminiu požiūriu, nėra palanki organizmui – išryškėja intravaskulinis skysčių netekimas, sisteminė edema, progresuoja šokas [27,29].

DODS gali progresuoti kaip užsitęsusių sistemiskai veikiančios fagocitinės fazės pasekmė [27]. Dėl sisteminės monocitų aktyvacijos išsiskiria didelis kiekis prouždegiminių citokinų, vyksta leukocitų degranuliacija, išsiskiria reaktyvūs deguonies tarpiniai produktai, azoto produktai, lizosomų fermentai. Dėl netinkamai besivystančio uždegimo progresuoja endotelio aktyvacija ir jo pažeidimas, to pasekmė – diseminuota intravaskulinė koaguliacija bei progresuojantis organų pažeidimas [30]. Kartu su endotelio ląstelėmis pažeidžiamos ir greta esančios parenchiminių organų ląstelės. Šių procesų kaskada sukelia gyvybiškai svarbių organų (inkstų, plaučių, kepenų ir kt.) pažeidimą [31]. Sisteminio uždegiminio atsako sukeltą inkstų pažeidimo patogenezė nėra visiškai aiški. Visgi manoma, jog šio sutrikimo mechanizmas yra neatsiejamas nuo inkstų kraujagyslių vazokonstrikcijos ir išemijos [32]. Taip pat *in vitro* tyrimų rezultatai parodė, kad sepsio metu inkstų endotelio ir kanalėlių ląstelės išskiria citokinus ir prouždegimines molekules, kurios sustiprina T limfocitų veiklą bei gali skatinti inkstų kanalėlių ląstelių apoptozę [33]. Mirštamumas dėl SUAS sąlygoto DODS išlieka didelis, kadangi net eradikavus priežastį sukėlusį uždegimą, pavyzdžiui, pašalinus negyvus audinius, uždegimas nesustoja, audinių žalojimas šalinant nekrozę tampa nauju stimulu uždegiminiam atsakui susidaryti [27].

10.3 Diagnostika

Terminą sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) 1992 metais pasiūlė Amerikos pulmonologų kolegija kartu su Kritinės pagalbos medicinos draugija (*angl. American College of Chest Physicians/Society for Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*) siekdami apibūdinti sisteminį uždegiminį procesą nepriklausomai nuo jį sukėlusios priežasties. Siūlymas buvo pagrįstas klinikinių ir eksperimentinių tyrimų rezultatais, rodančiais, kad įvairios skirtingos sąlygos – tiek infekcinis susirgimas, tiek neinfekcinis uždegimas – sukelia panašų organizmo atsaką. Šiam sindromui diagnozuoti turi būti patvirtinti bent du iš keturių kriterijų: kūno temperatūra aukštesnė negu 38 °C, arba žemesnė negu 36 °C; širdies susitraukimų dažnis didesnis negu 90 k/min; kvėpavimo dažnis didesnis negu 20 k/min arba PaCO₂ mažiau negu 32 mmHg; leukocitų skaičius didesnis negu 12000 /μl arba mažesnis negu 4000 /μl. Visi šie požymiai turėtų prasidėti ūmiai, nesant kitos priežasties [1,10,34]. Neretai šis SUAS diagnostikos metodas yra kritikuojamas dėl per didelio jautrumo ir mažo specifiškumo.

Klinikinėje praktikoje, siekiant tinkamo ir efektyvaus gydymo pacientui, svarbu greita ir tiksli neinfekcinio SUAS ir sepsio diferencinė diagnostika [35]. Tiksli bei greita diagnostika siejama su mažesniu mirštamumu, trumpesne hospitalizacija, mažesnėmis išlaidomis bei geresne pacientų gyvenimo kokybe [36]. 2016 metais JAMA atnaujino sepsio koncepciją (SEPSIS – 3). Sepsis apibūdinamas kaip gyvybei grėsminga organų disfunkcija, sukelta šeimininko atsako į infekciją reguliacijos sutrikimo. Organų disfunkcijai vertinti priimta naudoti SOFA kriterijus (1 lentelė). Nustačius, kaip atsaką į infekcinį komponentą, ūmiai pablogėjusią organų funkciją 2 ir daugiau balų pagal SOFA, diagnozuojamas sepsis [2]. Visgi pastaraisiais metais buvo tiriama daugybė įvairių biologinių žymenų, padedančių diferencijuoti neinfekcinį SUAS nuo sepsio [35]. Siekiant pagerinti neinfekcinio SUAS ir sepsio diferenciaciją vien iki 2010 metų buvo iširta 178 skirtingų biožymenų, šiuo tikslu buvo atlikta 3770 studijos, o iki šių dienų šis skaičius dar labiau išaugo [35,37]. Auksiniu standartu diferencinėje diagnostikoje išlieka patogeno nustatymas pasėlyje. Tačiau kai kurių autorių duomenimis sukėlėjas išauginamas tik trečdalyje sepsiu sergančiųjų kraujyje, tuo tarpu dar trečdaliui pacientų, kuriems kliniškai buvo diagnozuotas sepsis – kraujas buvo sterilus [38]. Geriausiai žinomas ir šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojamas biožymuo, padedantis diferencijuoti neinfekcinį SUAS nuo sepsio, yra procalcitoninas (PKT). Dėl greitos PKT indukcijos esant uždegimui ir ilgo gyvavimo pusperiodžio (*angl. half life*) šis biožymuo yra plačiai tiriamas bei naudojamas klinikinėje praktikoje. Naujausios metaanalizės parodė, jog PKT jautrumas siekia 77 proc., specifiškumas 79 proc. diferencijuojant sepsį nuo neinfekcinės kilmės SUAS [39,40].

Nepaisant to sepsio diagnostikos ir pradinio gydymo gairės (*angl. Surviving Sepsis Campaign*) nerekomenduoja pasikliauti vien PTK rezultatu dėl galimo klaidingai neigiamo tyrimo rezultato bei dėl to didėjančios mirštamumo rizikos [41]. Kiti gerai ištirti biožymenys, tokie kaip C reaktyvusis baltymas (CRB), lipopolisacharidą jungiantis baltymas, interleukinas 6, tirpus urokinazės plazminogeno aktyvatorius, komplementas, tyrimų duomenimis parodė dar mažesnę tiek jautrumą, tiek specifiškumą, lyginant su PKT diferencijuojant SUAS [39, 42].

Biožymuo yra natūrali organizmo molekulė, genas, ar kitaip apibūdinama dalelė, kurios pagalba gali būti identifikuojamas fiziologinis ar patologinis procesas. Klinikinėje praktikoje biožymenys yra naudojami tam tikrų sprendimų priėmimui. Idealus biožymuo turi būti greitos kinetikos, didelio jautrumo ir specifiškumo, nustatomas naudojant pilnai automatinę technologiją, atliekamas greitai ir nebrangus, turintis mažas gamybos sąnaudas [43].

1 lentelė. SOFA kriterijai.

Organo disfunkcija	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai	4 balai
Kvėpavimo sistema PaO ₂ / FiO ₂	< 400 mmHg	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg skiriant papildomai O ₂	< 100 mmHg skiriant papildomai O ₂
Širdies ir kraujagyslių sistema VAS arba gydymas vazopresoriais	VAS ≥ 70 mmHg	VAS < 70 mmHg	Dopaminas ≤ 5μg/kg/min arba bet kokia dozė dobutamino	Dopaminas > 5μg/kg/min arba norepinefrinas ar epinefrinas ≤0,1μg/kg/min	Dopaminas > 15μg/kg/min arba norepinefrinas ar epinefrinas >0,1μg/kg/min
Inkstų funkcija Kreatininas arba diurezė/ 24val.	< 110 μmol/l	110 – 170 μmol/l	171 - 299 μmol/l	300 - 440 μmol/l arba diurezė <500 ml/24val	> 440 μmol/l arba diurezė <200 ml/24val
Koaguliacija Trombocitų skaičius	≥ 150 x 10 ⁹ /l	< 150 x 10 ⁹ /l	< 100 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l	< 20 x 10 ⁹ /l
Kepenų funkcija Bilirubinas	<20 μmol/l	20 – 32 μmol/l	33 - 101 μmol/l	102 – 204 μmol/l	> 204 μmol/l

Centrinė nervų sistema GKS	15	13 – 14	10 – 12	6 - 9	< 6
--------------------------------------	----	---------	---------	-------	-----

Santrumpos: PaO₂ / FiO₂ - parcialinio deguonies slėgio arteriniame kraujyje ir deguonies frakcijos įpučiamame dujų mišinyje santykis; VAS – vidutinis arterinis kraujo spaudimas; GKS – Glasgow komų skalė.

10.4 Molekuliniai biožymenys

Kelios atliktos studijos parodė, jog skirtinga genų ekspresija gali padėti nustatyti uždegimą sukėlusią priežastį [39,44]. Mikro-RNR yra grupė mažų (20–24 nukleotidų) RNR molekulių, kurios nedalyvauja baltymų kodavime, bet reguliuoja genų ekspresiją [45]. Iš 2588 žmogaus organizme rastų skirtingų mikro-RNR net 200 jų yra siejama su specifinėmis organizmo būklėmis [46]. Paskaičiuota, jog mikro-RNR sudaro tik apie 1 proc. žmogaus genomo, tačiau reguliuoja net 60 proc. baltymus koduojančių genų [47]. Viena mikro-RNR gali paveikti kelių šimtų mikro-RNR transkripciją. Todėl manoma, kad mikro-RNR gali dalyvauti tiek fiziologinių, tiek patologinių procesų genų ekspresijoje. Skirtinga mikro-RNR ekspresija buvo nustatyta ne tik senėjimo, ląstelių mirties, kituose fiziologiniuose procesuose, bet ir tam tikrų susirgimų atvejais, pavyzdžiui, uždegimo, infekcijos ar sepsio metu [48, 49]. Kadangi šios molekulės, nustatomos kraujyje, yra pakankamai stabilios – jų neveikia temperatūros pokyčiai, pH pasikeitimas – jos gali būti naudojamos kaip biožymenys [50].

Mikro-RNR - 146a yra viena iš mikro-RNR rūšių, kuri neigiamai veikdama branduolio faktoriaus kappa B kelią (NF – κB), slopindama IL – 1 su receptoriais asocijuotą kinazę 1 (IRAK1) bei su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais asocijuotą 6 faktorių (TRAF6), organizme reguliuoja uždegiminį atsaką. Tyrimų rezultatai rodo, jog šis žymuo gali būti tinkamas sepsio, reumatoidinio artrito, išeminio insulto diagnostikoje [51–55].

Atliktų tyrimų duomenimis, mikro-RNR-30d žymuo gali būti naudojamas kaip prognostinis žymuo ūmaus širdies nepakankamumo atveju [56], taip pat nustatyti šio žymens raiškos pokyčiai išeminės širdies ligos metu [57], diferencijuojant SUAS bei nustatant SUAS sunkumą [58,59].

Mikro-RNR-23a ekspresijos sumažėjimas sepsio metu įrodytas tiek *in vivo*, tiek *in vitro* tyrimais. Atliktos studijos rodo, jog kaip atsakas į lipopolisacharido stimuliaciją sumažėjusi mikro-RNR-23a raiška skatina autofaginę makrofagų aktyvaciją, slopina uždegiminiuosius mediatorius ir

užkerta kelią masyviam uždegiminiam atsakui [60]. Šis žymuo gali būti naudojamas sepsio [58], raumenų atrofijos, širdies hipertrofijos, onkologinių susirgimų (šlapimo pūslės, skrandžio navikų, glioblastomos) diagnostikai [61].

Atlikta daugybė studijų, kurių tikslas buvo identifikuoti mikro-RNR biožymenį, galintį efektyviai nustatyti ŪIP ankstyvoje stadijoje, 2015 metais atliktos pilotinės studijos rezultatai nustatė 10 skirtingų mikro-RNR, kurių raiška buvo reikšmingai pakitusi ŪIP pacientams. Vienas iš tirtų mikro-RNR buvo mikro-RNR-146a-5p šio žymens raiška ne tik buvo reikšmingai sumažėjusi ŪIP pacientams, bet ir koreliavo su ligos sunkumu [62]. Taip pat mikro-RNR-146a parodė reikšmingus rezultatus tiriant šio žymens raišką eksperimentiniame išemijos sukeltame ŪIP modelyje [63]. Tyrimas, kurio metu buvo siekiama iširti cirkuliuojančios mikro-RNR-30 biožymenų šeimos (mikro-RNR-30a, mikro-RNR-30c, ir mikro-RNR-30e) naudą diagnozuojant kontrastinės medžiagos sukeltą ŪIP, nustatė, jog pastarųjų žymenų raiška reikšmingai padidėja šia liga sergantiems pacientams. Todėl mikro-RNR-30 šeimos biožymenys gali būti tinkami kontrastinės medžiagos sukeltam ŪIP diagnozuoti [64]. Ge MQ ir bendraautoriai tyrė įvairių mikro-RNR biožymenų ekspresiją pacientams sergantiems sepsio sukeltu ŪIP. Šio tyrimo metu jie nustatė statistiškai nereikšmingą mikro-RNR-23a-3p ekspresijos sumažėjimą pacientams, sergantiems sepsio sukeltu ŪIP [65]. Nors įvairių autorių duomenimis nustatyta kiek daugiau nei 50 skirtingų mikro-RNR biožymenų, kurių ekspresija ŪIP fone reikšmingai pakinta, visgi tyrimų rezultatai yra labai individualūs, pasižymintys skirtingu mikro-RNR atsaku į ŪIP bei rezultatų tarp skirtingų studijų nesuderinamumu. Tam įtakos gali turėti skirtingas ŪIP mechanizmas, sudėtinga reguliacinė šio sutrikimo sistema bei ribotos apimties tyrimai. [66,67]

10.5 Ūmus inkstų pažeidimas

Ūmus inkstų pažeidimas (*angl. Acute kidney injury, AKI*) yra naujas terminas, pakeitęs ūmų inkstų nepakankamumą [5]. Tai heterogeniška grupė būklių, kurių metu staiga sumažėja glomerulų filtracijos greitis, padidėja serumo kreatinino koncentracija arba sumažėja išskiriamo šlapimo kiekis, nustatoma oligurija. ŪIP gali sukelti tiek ūmios, tiek lėtinės ligos [55]. Tai gana dažna ir sunki patologija. ŪIP paplitimas tarp hospitalizuojamų pacientų siekia 20 proc. ir net 60 proc. tarp pacientų, besigydančių ITS [69]. Remiantis *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) klinikinės praktikos gairėmis, ŪIP diagnozuojamas, kai kreatinino koncentracija kraujo serume padidėja $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ per 48 valandas arba kreatinino serumo koncentracija padidėja $\geq 1,5$ karto nuo

pradinio rodmens arba nustatomas išskiriamo šlapimo kiekis mažesnis nei 0,5 ml/kg/val. per 6 valandas. Pagal sunkumą ŪIP klasifikuojamas į stadijas (2 lentelė) [70].

2 lentelė. ŪIP klasifikacija

Stadija	Kreatinino koncentracija serume	Šlapimo kiekis
1	1,5 – 1,9 karto didesnis nei pradinis rodmuo arba Padidėjimas $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/val.}$ 6 – 12 valandų
2	2,0 – 2,9 karto didesnis nei pradinis rodmuo	$< 0,5 \text{ ml/kg/val.}$ ≥ 12 valandų
3	3,0 karto didesnis nei pradinis rodmuo arba Serumo kreatinino padidėjimas $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ arba Pradėta inkstų pakaitinė terapija Arba Pacientui < 18 metų, aGFG sumažėjimas iki $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$< 0,3 \text{ ml.kg/val}$ ≥ 24 valandas Arba Anurija ≥ 12 valandų

Santrumpos: aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis

11. TYRIMO METODIKA

11.1 Tyrimo organizavimas

Retrospektyviajam tyrimui LSMUL KK Anesteziologijos klinikoje atlikti 2017 gruodžio 17 dieną gautas Lietuvos Sveikatos Mokslų universiteto Bioetikos Centro pritarimas Nr.BEC – MF – 132. Nuo 2018 metų sausio iki spalio mėnesio tyrimui renkami duomenys, analizuojama literatūra. Nuo 2018 metų spalio mėnesio surinkti duomenys analizuojami bei aprašomi.

11.2 Tyrimo objektas

Tyrimo objektas – mikro-RNR biožymenų (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR-23a-3p) raiška tiriamųjų kraujyje.

Tiriamieji – pacientai, stacionarizuoti į LSMUL KK Chirurgijos skyrių operaciniam peritonito gydymui. Pacientai, stacionarizuoti į LSMUL KK Kardiologijos Intensyviosios terapijos skyrių ūmaus miokardo infarkto su ST pakilimu gydymui.

11.3 Tiriamųjų atranka

Įtraukimo kriterijai

1. Pacientai, stacionarizuoti į LSMUL KK Chirurgijos skyrių operaciniam peritonito gydymui.
2. Pacientai, stacionarizuoti į LSMUL KK Kardiologijos intensyviosios terapijos skyrių ūmaus miokardo infarkto su ST pakilimu gydymui.
3. Vyresni negu 18 metų, abiejų lyčių pacientai.
4. Pacientai, sutikę dalyvauti tyrime bei pasirašę informuoto sutikimo formą.
5. Pacientai, kuriems gydymo metu progresavo SUAS.

Atmetimo kriterijai

1. Pacientai, sergantys onkologine liga.
2. Pacientai, sergantys lėtine inkstų liga

3. Pacientai, nesutikę dalyvauti tyrime.

11.4 Tyrimo metodai

Tyrimo metu nuo 2018 metų sausio iki spalio mėnesio LSMUL KK Chirurgijos bei Kardiologijos intensyviosios terapijos skyriuose remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais į tyrimą buvo įtrauktas 51 Tomo Bukausko doktorantūros darbo imties tiriamasis. Per pirmąsias 24 stacionarizavimo valandas tiriamiesiems buvo paimtas veninio kraujo mėginys mikro-RNR (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR-23a-3p) raiškos ištyrimui. Mikro-RNR raiškos analizė atlikta polimerazės grandininės reakcijos būdu (PGR). Iš tiriamųjų ligos istorijų buvo renkami demografiniai, anamnezės, klinikinio ištyrimo, laboratorinių tyrimų duomenys. Remiantis ligos istorijoje pagrįsta diagnoze, SUAS ir SOFA kriterijais pacientai suskirstyti į: A grupę – abdominalinio sepsio (peritonito) ir B grupę – neinfekcinio sisteminio uždegiminio atsako (ūmaus miokardo infarkto su ST pakilimu). Kadangi nebuvo galimybės tinkamai įvertinti inkstų funkcijos dinamiką pagal KDIGO klinikinės praktikos kriterijus (pacientai į stacionarą galėjo atvykti su jau progresavusiu ŪIP, duomenų apie inkstų funkciją prieš susirgimą nebuvo gauta), kreatinino koncentracijos kraujyje pakilimas daugiau nei 26 $\mu\text{mol/l}$ virš normos (norma laikyta 57–113 $\mu\text{mol/l}$ vyrams, 39–91 $\mu\text{mol/l}$ moterims) arba išskirto šlapimo kiekis mažesnis nei 0,5 ml/kg/val. per 6–12 valandų laikytas kaip galimas ŪIP. Remiantis ligos istorijos (amžius, svoris, paros išskirto šlapimo kiekis) bei atliktų kraujo tyrimų rezultatais (kreatinino koncentracija kraujyje) A ir B grupių tiriamieji suskirstyti į pogrupius: A1 pogrupis – pacientai, sergantys abdominaliniu sepsiu, kuriems neprogresavo ūmus inkstų pažeidimas, A2 pogrupis – pacientai, sergantys abdominaliniu sepsiu, kuriems galimai progresavo ūmus inkstų pažeidimas, B1 pogrupis – pacientai, sergantys neinfekciniu sisteminiu uždegiminiu atsaku, kuriems neprogresavo ūmus inkstų pažeidimas ir B2 pogrupis – pacientai, sergantys neinfekciniu sisteminiu uždegiminiu atsaku, kuriems galimai progresavo ūmus inkstų pažeidimas. Mikro-RNR (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR-23a-3p) raiška lyginama tarp A1, A2 ir B1, B2 pogrupių.

11.5 Duomenų analizės metodai

Duomenų rinkimui buvo naudota Microsoft Office Excel 365 programa. Statistinė analizė atlikta naudojant „SPSS 23.0“ (*angl. Statistical Package for the Social Sciences*) programinį paketą.

Kintamojo skirsnio normalumas patikrintas naudojant *Kolmogotov – Smirnov* ir *Shapiro – Wilk* kriterijus. Kiekybinės reikšmės nurodomos kaip aritmetiniai vidurkiai skliausteliuose nurodant standartinį nuokrypį (SN). Dviejų nepriklausomų imčių palyginimui naudotas *dviejų nepriklausomų imčių Stjudento t* kriterijus. Lyginant daugiau negu dvi nepriklausomas imtis taikyta vienfaktorinė dispersinė analizė (*ANOVA*), reikšmių dispersijų homogeniškumui tarp imčių įvertinti naudotas *Levene* testas. Lygių dispersijų populiacijų vidurkių palyginimui naudotas *Tukey HSD Post Hoc* kriterijus. Populiacijų, kurių dispersijos nebuvo lygios, vidurkių palyginimui naudotas *Games – Howell Post Hoc* kriterijus. Vertinant sąsają tarp priklausomų ir nepriklausomų kintamųjų naudota logistinės regresijos analizė. Mikro-RNR biožymenų statistiniam ryšiui nustatyti naudotas *Stjudento t* kriterijus. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

12. REZULTATAI

12.1 Tiriamųjų demografinė charakteristika

Iš viso tyrime dalyvavo 51 tiriamasis: 33 vyrai (64,7 proc.), 18 moterų (35,3 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis 64 ± 14 (amžiaus ribos 23–90) metų. A grupę sudarė 33 (64,7 proc.), B grupę sudarė 18 (35,3 proc.) tiriamųjų. A1 pogrupį sudarė 14 (27,45 proc.), A2 pogrupį sudarė 19 (37,25 proc.), B1 pogrupį sudarė 11 (21,57 proc.), B2 pogrupį sudarė 7 (13,73 proc.) tiriamieji. Detali tiriamųjų demografinė charakteristika pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. Tiriamųjų demografinė charakteristika.

	Iš viso	Grupės		Pogrupiai			
		A	B	A1	A2	B1	B2
Tiriamųjų skaičius, n (%)	51 (100%)	33 (64,7%)	18 (35,3%)	14 (27,5%)	19 (37,3%)	11 (21,6%)	7 (13,7%)
Amžiaus vidurkis (SN)	64 ± 14	63 ± 15	65 ± 12	54 ± 12	67 ± 13	62 ± 9	69 ± 15
Amžiaus ribos	23–90	23–90	49–87	23–72	50–90	51–78	49–87
Vyrai, n (%)	33 (64,7%)	17 (51,5%)	16 (88,9%)	6 (42,9%)	11 (57,9%)	10 (90,9%)	6 (85,7%)
Moterys, n (%)	18 (35,3%)	16 (48,5%)	2 (11,1%)	8 (47,1%)	8 (42,1%)	1 (9,1%)	1 (14,3%)

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis

12.2 Tiriamųjų klinikinių ir laboratorinių duomenų charakteristika

Vertinant SUAS kriterijus tarp grupių leukocitų skaičius buvo didesnis B grupėje ($14,4 \pm 3,6 \times 10^9/l$) lyginant su A grupe ($10,9 \pm 4,5 \times 10^9/l$). Temperatūra buvo aukštesnė A grupėje ($37,3 \pm 1,2$ °C) lyginant su B grupe ($36,5 \pm 0,6$ °C). Širdies susitraukimo dažnis buvo didesnis A grupėje (96 ± 18 k/min) lyginant su B grupe (73 ± 28 k/min). Tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių

nebuvo gauta (p reikšmės pateiktos 4 lentelėje). CRB koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė A grupėje ($212,3 \pm 140,2$ mg/l) negu B grupėje ($46,2 \pm 60,9$ mg/l), $p = 0,03$. Šlapimo statistiškai reikšmingai mažiau išsiskyrė A grupės tiriamiesiems ($0,73 \pm 0,35$ ml/kg/val) lyginant su B grupe ($0,89 \pm 0,65$ ml/kg/val), $p = 0,048$. Detalus klinikinių ir laboratorinių duomenų palyginimas tarp grupių pateiktas 4 lentelėje.

4 lentelė. Tiriamųjų klinikinių ir laboratorinių duomenų palyginimas tarp grupių.

Kintamasis	A grupė (abdominalinis sepsis)	B grupė (neinfekcinis sisteminis uždegiminis atsakas)	P reikšmė
VAS, mmHg	86 ± 13	88 ± 19	0,246
ŠSD, k/min	96 ± 18	73 ± 28	0,112
Temperatūra, °C	$37,3 \pm 1,2$	$36,5 \pm 1,6$	0,164
Leukocitai, $\times 10^9/l$	$10,9 \pm 4,5$	$14,4 \pm 3,6$	0,251
Hemoglobinas, g/l	121 ± 32	133 ± 36	0,498
Neutrofilai, $\times 10^9/l$	$11,6 \pm 13,3$	$11,7 \pm 4,3$	0,251
Neutrofilai, %	$81,5 \pm 10,1$	$76,8 \pm 14,7$	0,271
Trombocitai, $\times 10^{12}$	280 ± 119	242 ± 80	0,241
CRB, mg/l	$212,3 \pm 140,2$	$46,2 \pm 60,9$	0,003
Gliukozė, mmol/l	$6,7 \pm 2,1$	$9,19 \pm 3,2$	0,153
Urea, mmol/l	$9,0 \pm 5,4$	$9,3 \pm 12,8$	0,339
Kreatininas, $\mu\text{mol/l}$	119 ± 60	102 ± 33	0,064
aGFG, ml/min/1,73m ²	$61,5 \pm 29,1$	$68,6 \pm 24,0$	0,156
Diurezė, ml/kg/val	$0,73 \pm 0,35$	$0,89 \pm 0,65$	0,048

Santrumpos: VAS – vidutinis arterinis kraujo spaudimas; ŠSD – širdies susitraukimo dažnis; CRB – C reaktyvinis baltymas; aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis.

Išanalizavus klinikinius ir laboratorinius duomenis tarp pogrupių galima teigti, jog ŠSD ($p = 0,001$), leukocitų skaičius ($p = 0,019$), neutrofilų procentinė išraiška ($p = 0,004$), CRB ($p < 0,001$), kreatinino koncentracija kraujyje ($p < 0,001$), apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis ($p < 0,001$), bei išsiskyrusios šlapimo kiekis ($p = 0,006$) tarp pogrupių statistiškai reikšmingai skiriasi. ŠSD A1 pogrupyje buvo 85 ± 13 k/min, A2 pogrupyje – 105 ± 16 k/min, B1 pogrupyje – 72 ± 29 k/min, B2 pogrupyje – 88 ± 27 k/min. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus nustatyta,

jog ŠSD statistiškai reikšmingai buvo didesnis A1 pogrupyje lyginant su B1 ir B2 pogrupiais, atitinkamai $p = 0,01$ ir $p = 0,017$. Lyginant ŠSD tarp A1 ir A2 pogrupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo.

Leukocitų skaičius A1 pogrupyje buvo $10,1 \pm 4,4 \times 10^9/l$, A2 pogrupyje - $11,8 \pm 5,2 \times 10^9/l$, B1 pogrupyje - $13,0 \pm 2,9 \times 10^9/l$, B2 pogrupyje - $16,7 \pm 3,7 \times 10^9/l$. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus gauta, jog leukocitų skaičius buvo statistiškai reikšmingai didesnis ($p = 0,011$) B2 pogrupyje lyginant su A1 pogrupiu. Tarp likusių pogrupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo.

Neutrofilų procentinė išraiška A1 pogrupyje buvo $77,5 \pm 11,0 \%$, A2 pogrupyje – $85,2 \pm 8,0 \%$, B1 pogrupyje – $68,2 \pm 15,3 \%$, B2 pogrupyje - $87,2 \pm 1,9 \%$. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus nustatyta, kad neutrofilų procentinė išraiška buvo statistiškai reikšmingai didesnė B2 pogrupyje lyginant su A1 pogrupiu ($p = 0,029$). Tarp likusių pogrupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo gauta.

CRB koncentracija A1 pogrupyje buvo $171,9 \pm 128,1 \text{ mg/l}$, A2 pogrupyje – $251,4 \pm 142,8 \text{ mg/l}$, B1 pogrupyje – $10,3 \pm 14,2 \text{ mg/l}$, B2 pogrupyje – $105,9 \pm 62,5 \text{ mg/l}$. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus nustatyta, jog CRB koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė buvo A1 pogrupyje lyginant su B1 pogrupiu ($p = 0,002$). A2 pogrupyje CRB koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė negu B1 ($p < 0,001$) ir B2 pogrupiuose ($p = 0,013$). B2 pogrupyje CRB koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė nei B1 pogrupyje ($p = 0,046$).

Kreatinino koncentracija A1 pogrupyje buvo $78 \pm 15 \mu\text{mol/l}$, A2 pogrupyje – $149 \pm 63 \mu\text{mol/l}$, B1 pogrupyje – $82 \pm 19 \mu\text{mol/l}$, B2 pogrupyje – $134 \pm 25 \mu\text{mol/l}$. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus nustatyta, jog A2 pogrupyje kreatinino koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė negu A1 ($p = 0,01$) ir B1 ($p = 0,01$) pogrupiuose. Taip pat B2 pogrupyje kreatinino koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei A1 ($p = 0,003$) ir B1 pogrupiuose ($p = 0,004$).

Apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis A1 pogrupyje buvo $84,0 \pm 19,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$, A2 pogrupyje – $44,9 \pm 23,1 \text{ ml/min/1,73m}^2$, B1 pogrupyje – $83,8 \pm 15,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$, B2 pogrupyje – $44,6 \pm 12,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus nustatyta, jog A2 pogrupyje aGFG buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu A1 ($p < 0,001$) ir B1 ($p < 0,001$) pogrupiuose. Taip pat B2 pogrupyje aGFG buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei A1 ($p < 0,001$) ir B1 pogrupiuose ($p = 0,001$).

Išsiskyrusio šlapimo kiekis A1 pogrupyje buvo $0,8 \pm 0,35$ ml/kg/val, A2 pogrupyje – $0,67 \pm 0,35$ ml/kg/val, B1 pogrupyje – $1,33 \pm 0,65$ ml/kg/val, B2 pogrupyje – $0,47 \pm 0,77$ ml/kg/val. Atlikus porinius ANOVA kriterijaus palyginimus nustatyta, kad B1 pogrupyje pacientams išsiskyrė statistiškai reikšmingai didesnis šlapimo kiekis lyginant su A2 ($p = 0,11$) ir B2 ($p = 0,006$) pogrupiais. Detalus tiriamųjų klinikinių ir laboratorinių duomenų palyginimas tarp pogrupių pateiktas 5 lentelėje.

5 lentelė. Tiriamųjų klinikinių ir laboratorinių duomenų palyginimas tarp pogrupių.

Kintamasis	A1 pogrupis (abdominalini o sepsio be ŪIP)	A2 pogrupis (abdominalini o sepsio su galimu ŪIP)	B1 pogrupis (neinfekcinis SUAS be ŪIP)	B2 pogrupis (neinfekcinis SUAS su galimu ŪIP)	P reikšmė	F
VAS, mmHg	90 ± 12	82 ± 12	88 ± 15	89 ± 27	0,559	0,559
ŠSD, k/min	85 ± 13	105 ± 16	72 ± 29	76 ± 30	0,001	9,964
Temperatūra, °C	$36,9 \pm 1,6$	$37,7 \pm 1,5$	$36,4 \pm 1,5$	$36,6 \pm 0,9$	0,120	2,182
Leukocitai, $\times 10^9/l$	$10,1 \pm 4,4$	$11,8 \pm 5,2$	$13,0 \pm 2,9$	$16,7 \pm 3,7$	0,019	3,675
Hemaglobinas, g/l	133 ± 27	111 ± 32	131 ± 44	137 ± 21	0,149	1,861
Neutrofilai, $\times 10^9/l$	$13,1 \pm 18,8$	$10,2 \pm 5,6$	$8,9 \pm 3,09$	$14,9 \pm 3,1$	0,763	0,387
Neutrofilai, %	$77,5 \pm 11,0$	$85,2 \pm 8,0$	$68,2 \pm 15,3$	$87,2 \pm 1,9$	0,004	5,228
Trombocitai, $\times 10^{12}$	235 ± 66	301 ± 148	277 ± 74	187 ± 54	0,107	2,143
CRB, mg/l	$171,9 \pm 128,1$	$251,4 \pm 142,8$	$10,3 \pm 14,2$	$105,9 \pm 62,5$	0,000	9,940
Gliukozė, mmol/l	$6,7 \pm 2,0$	$6,6 \pm 2,3$	$7,4 \pm 1,9$	$11,2 \pm 3,4$	0,167	1,769
Urea, mmol/l	$5,8 \pm 3,3$	$11,47 \pm 5,5$	$10,9 \pm 17,9$	$7,7 \pm 2,0$	0,296	1,274
Kreatininas, $\mu\text{mol/l}$	$77,9 \pm 15,0$	$148,7 \pm 62,5$	$82,4 \pm 19,1$	$133,7 \pm 25,0$	0,000	10,628
aGFG, ml/min/1,73m^2	$84,0 \pm 19,7$	$44,9 \pm 23,1$	$83,8 \pm 15,0$	$44,6 \pm 12,7$	0,000	16,949
Diurezė, ml/kg/val	$0,8 \pm 0,35$	$0,67 \pm 0,35$	$1,33 \pm 0,65$	$0,47 \pm 0,77$	0,006	4,904

Santrumpos: VAS – vidutinis arterinis kraujo spaudimas; ŠSD – širdies susitraukimo dažnis; CRB – C reaktyvinis baltymas; aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis.

12.3 Tiriamųjų mikro – RNR raiškų analizė

Lyginant mikro-RNR raiškas tarp A1 ir A2 pogrupių nebuvo gauta statistiškai reikšmingo skirtumo. Mikro-RNR-23a-3p raiška buvo 1,571 karto mažesnė A2 pogrupyje lyginant su A1 pogrupiu. Mikro-RNR-30d-5p raiška A2 pogrupyje buvo 1,225 karto didesnė nei A1 pogrupyje. Mikro-RNR-146a-5p raiška A2 pogrupyje buvo 1,357 karto mažesnė nei A1 pogrupyje (6 lentelė).

6 lentelė. Mikro-RNR biožymenų raiškos pokytis tarp A2 ir A1 pogrupių.

Žymuo	Reliatyvus raiškos pokytis (kartai)	p reikšmė
Mikro-RNR-23a-3p	-1,571	0,216
Mikro-RNR-30d-5p	1,225	0,421
Mikro-RNR-146a-5p	-1,357	0,539

Lyginant B1 ir B2 pogrupius buvo gauti dviejų mikro-RNR biožymenų rezultatai (mikro-RNR-23a-3p ir mikro-RNR-30d-5p). Mikro-RNR-23a-3p raiška statistiškai reikšmingai 7,217 karto buvo mažesnė B2 pogrupyje lyginant su B1. Mikro-RNR-30d-5p raiška B2 pogrupyje nustatyta 1,639 karto mažesnė negu B1 pogrupyje, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant šį žymenį nebuvo gauta (7 lentelė). Mikro-RNR-146a-5p žymuo nebuvo vertintas, nes nebuvo gauta pakankamai duomenų apie šio biožymens raišką B1 ir B2 pogrupiuose.

7 lentelė. Mikro-RNR biožymenų raiškos pokytis tarp B2 ir B1 pogrupių.

Žymuo	Reliatyvus raiškos pokytis (kartai)	p reikšmė
Mikro-RNR-23a-3p	-7,217	0,003
Mikro-RNR-30d-5p	-1,639	0,153

Taip pat buvo palygintos mikro-RNR-23a-3p ir mikro-RNR-30d-5p biožymenų raiškos tarp A2 ir B2 pogrupių. Mikro-RNR-30d-5p raiška buvo 1,077 karto didesnė A2 pogrupyje lyginant su B2, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Mikro-RNR-23a-3p raiška statistiškai reikšmingai 4,462 karto buvo didesnė A2 pogrupyje nei B2 (8 lentelė). Mikro-RNR-146a-5p žymuo nebuvo vertintas, nes nebuvo gauta pakankamai duomenų apie šio žymens raišką B2 pogrupyje.

8 lentelė. Mikro-RNR biožymenų raiškos pokytis tarp A2 ir B2 pogrupių.

Žymuo	Reliatyvus raiškos pokytis (kartai)	p reikšmė
Mikro-RNR-23a-3p	4,462	0,005
Mikro-RNR-30d-5p	1,077	0,153

13. REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog abdominaliniu sepsiu sergančių pacientų mikro-RNR-146a-5p ir mikro-RNR-30d-5p, ir mikro-RNR-23a-3p raiškai blogėjanti inkstų funkcija (galimai progresuojantis ŪIP) įtakos neturėjo. Tačiau esant ne infekcinės kilmės SUAS ir progresuojant ŪIP mikro-RNR-23a-3p raiška kinta. Atliktų tyrimų, siekiančių išsiaiškinti mūsų tirtų mikro-RNR raiškos pokytį sergant ŪIP, nėra daug. *Aguado-Fraile, E. ir kt.* atliko pilotinę studiją, kurios metu lygino kelių mikro-RNR tarp jų ir mikro-RNR-146a-5p, raiškos pokytį tarp sergančių ūmiu inkstų pažeidimu ($n = 35$), ir sveikų pacientų ($n = 20$). Tyrimo metu mikro-RNR raiškos pacientams buvo tirtos tris dienas kasdien prieš pasireiškiant klinikiniams ŪIP požymiams. Mikro-RNR-146a-5p, raiškos pokytis ŪIP grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis lyginant su sveikais pacientais. Rezultatai taip pat parodė, jog šio mikro-RNR raiška sumažėja anksčiau, negu padidėja pacientų kreatinino koncentracija kraujyje, todėl šis biožymuo ne tik yra tinkamas ŪIP diagnostikai, bet ir gali padėti nustatyti pažeidimą daug anksčiau, nei šiuo metu praktikoje naudojami metodai [62]. *Aguado-Fraile, E. ir kt.* tyrimo rezultatai skiriasi nuo mūsų gautų rezultatų. Mikro-RNR-146a-5p žymenį lyginome abdominalinio sepsio grupės pacientams, kuriems ligos eigoje progresavo ŪIP su tais, kurių inkstų funkcija išliko normali, tuo tarpu *Aguado-Fraile, E. ir bendraautoriai* netyrė sepsiu sergančių pacientų, tai galėjo būti rezultatų nesutapimo priežastimi.

Wang, N. ir kt. tyrė mikro-RNR-30d raišką šlapime tarp žmonių, sergančių židinine segmentine glomeruloskleroze ($n=16$), ir sveikos kontrolinės grupės ($n=16$). Rezultatai parodė, jog mikro-RNR-30d raiška pacientų, sergančių židinine segmentine glomeruloskleroze, šlapime buvo apie 10 kartų didesnė nei sveikų pacientų kontrolinėje grupėje ($p<0,01$) [71]. Šie rezultatai nesutampa su mūsų rezultatais. *Wang, N. ir kt.* tyrimas rodo, kad šis žymuo gali būti reikšmingas esant konkrečiam inkstų pažeidimui, tuo tarpu mūsų tyrimo rezultatai rodo, jog šis žymuo vertinant ŪIP tiek sepsio pacientams, tiek neinfekcinio SUAS pacientams reikšmės neturi. Tačiau rezultatai galėjo skirtis dėl skirtingos tiriamosios terpės, mūsų tyrime mikro-RNR raiška vertinta kraujyje, tuo tarpu *Wang, N. ir bendraautoriai* šio žymens raišką tyrė šlapime.

Ge Q-M ir kt. atliko tyrimą, kuriame siekė išsiaiškinti skirtingų mikro-RNR raiškos pokytį tarp sepsiu sergančių pacientų, kuriems išsivystė ŪIP ir kurių inkstų funkcija išliko normali. Tyrime dalyvavo 3 sveiki pacientai bei 12 sepsiu sergančių pacientų, iš jų – 6 sergantys ŪIP. Tyrimo rezultatai parodė, kad mikro-RNR-23a-3p raiška statistiškai reikšmingai buvo sumažėjusi pacientams, sergantiems sepsiu, lyginant su sveikų pacientų kontroline grupe ($p < 0,05$). Tai vėlgi parodo, kad žymuo gali būti tinkamas sepsio diagnostikai. Lyginant mikro-RNR-23a-3p raišką tarp sepsiu

sergančių pacientų su progresavusiu ŪIP ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali, buvo nustatytas šio biožymens raiškos sumažėjimas ŪIP pacientams, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi [65]. Šie rezultatai sutampa su mūsų gautais, kadangi mūsų skaičiavimai taip pat parodė šio žymens raiškos sumažėjimą sepsio ŪIP pogrupyje, tačiau duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi.

Visgi studijų, kuriose būtų tirti mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p ir mikro-RNR-23a-3p žymenys pacientams, sergantiems neinfekciniu SUAS su progresavusiu ŪIP, nėra. Dauguma studijų, tyrusių šiuos žymenis, tyrė pacientus, nesergančius nei sepsiu, nei neinfekciniu SUAS, todėl vertėtų atkreipti dėmesį į šių patologijų poveikį biožymenų raiškai. Cesarta S. ir kiti atliko studiją, kurios metu tyrė skirtingų mikro-RNR vertę diferencijuojant neinfekcinį SUAS (n=44) nuo sepsio (n=29). Šiame tyrime greta kitų biožymenų buvo tirti ir mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR -23a-3p. Visų trijų biožymenų raiškos pokyčiai tarp tirtų grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi [58]. Panašų rezultatą gavo ir Si, X. ir kt., tyrę mikro-RNR-23a raiškos skirtumus tarp pacientų, sergančių sepsiu (n=27) ir neinfekciniu sisteminio uždegiminio atsako sindromu (n=22). RT-qPCR analizė parodė, kad mikro-RNR raiška statistiškai reikšmingai buvo sumažėjusi sepsiu sergančių pacientų kraujyje lyginant su neinfekciniu SUAS sergančiais pacientais. Taip pat rezultatai parodė, jog šis biožymuo sisteminį uždegiminį atsaką padeda diferencijuoti 70,3 proc. jautrumu bei 68,3 proc. specifiškumu [72]. Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, greta šių patologijų progresavus ŪIP mikro-RNR -23a-3p raišką reikėtų vertinti atsargiai dėl galimo ŪIP poveikio biožymens raiškai neinfekcinio SUAS metu.

14. IŠVADOS

1. Mikro-RNR biožymenų (mikro-RNR-146a-5p, mikro-RNR-30d-5p, mikro-RNR-23a-3p) raiška tiriamųjų, sergančių abdominaliniu sepsiu grupėje, tarp tų, kuriems ligos eigoje galimai progresavo ŪIP, ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali, statistiškai reikšmingai nepakito.
2. Nustatant biožymenų raiškos pokytį neinfekciniu SUAS sergančių pacientų grupėje, nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė mikro-RNR-23a-3p raiška ($p=0,003$) pacientams, kuriems ligos eigoje galimai progresavo ŪIP, nei pacientams, kurių inkstų funkcija ligos eigoje išliko normali. Mikro-RNR-30d-5p raiška šioje grupėje tarp pacientų, kuriems ligos eigoje galimai progresavo ŪIP, ir tų, kurių inkstų funkcija išliko normali – nepakito, o duomenų apie mikro-RNR-146a-5p raiškos pokytį šioje grupėje nebuvo gauta.
3. Nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė mikro-RNR-23a-3p raiška abdominalinio sepsio su galimai progresavusiu ŪIP pacientų pogrupyje nei neinfekcinio SUAS su galimai progresavusiu ŪIP pacientų pogrupyje ($p=0,005$). Mikro-RNR-30d-5p biožymens raiška tarp šių pogrupių nesiskyrė. Mikro-RNR-146a-5p raiška nebuvo palyginta, nes nebuvo gauta pakankamai duomenų apie šio biožymens raiškos pokytį neinfekcinio SUAS su galimai progresavusiu ŪIP pogrupyje.
4. ŪIP turėjo statistiškai reikšmingą poveikį mikro-RNR-23a-3p biožymens raiškai, lyginant neinfekcinį SUAS ir abdominalinį sepsį. Mikro-RNR-30d-5p žymeniui, lyginant neinfekcinį SUAS ir abdominalinį sepsį, ŪIP statistiškai reikšmingo poveikio neturėjo. ŪIP poveikį mikro-RNR-146a-5p raiškai reikėtų vertinti atsargiai, nes duomenų apie šio žymens raiškos pokyčius neinfekcinio SUAS grupėje nebuvo gauta.

15. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644–1655
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* (2016) 315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287
3. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, et al; PROGRESS Advisory Board: Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009; 37:222–232
4. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045–1053
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure— definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R12.
6. Bloos F, Reinhart K: Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014; 5:154–160
7. Benz F, Roy S, Trautwein C, Roderburg C, Luedde T. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Sepsis. *Int J Mol Sci.* 2016;17 10.3390/ijms17010078
8. Wang J. F., Yu M. L., Yu G., Bian J. J., Deng X. M., Wan X. J., et al. (2010). Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394 184–188. 10.1016/j.bbrc.2010.02.145
9. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1):S64–S74
10. Horeczko, T., Green, J. P., & Panacek, E. A. (2014). Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine*, 15(3), 329–336. <http://doi.org/10.5811/westjem.2013.9.18064>
11. Muckart DJJ, Bhagwanjee S (1997) American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response

- syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 25:1789–1795
12. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med.* 2008;34:1654–61.
 13. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241–1249.
doi:10.1001/jama.2017.13836
 14. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369.
 15. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of sepsis in Germany. Results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606–18.
 16. E. A. J. Hoste, J. A. Kellum, N. M. Katz, M. H. Rosner, M. Haase, and C. Ronco, “Epidemiology of acute kidney injury,” *Contributions to Nephrology*, vol. 165, pp. 1–8, 2010.
 17. Poukkanen M, Vaara ST, Pettila V et al (2013) Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 57:863–872
 18. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518
 19. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411–1423.
 20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* (2016) 315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287
 21. Morrissey JH. Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int J Hematol* 2004;79:103–8.
 22. Schmaier AH. The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest* 2008;118:3006–9.
 23. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1–5.
 24. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2009;22: 240–73.
 25. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805–20.
 26. Piccinini, A. M., & Midwood, K. S. (2010). DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling. *Mediators of Inflammation*, 2010, 672395. <http://doi.org/10.1155/2010/672395>

27. Fry DE. Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The Mystery Continues, *The American Surgeon*, Volume 78, Number 1, January 2012, pp. 1-8(8)
28. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354:610–21.
29. Larson DFand, Horak K. Macrophage migration inhibitory factor: controller of systemic inflammation. *Critical Care* 2006; 10:138
30. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* (1996) 75(2):224–8.
31. Barry A. The Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Disease-a-Month*; Volume 55, Issue 8, 2009, Pages 476-526. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2009.04.002>
32. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lankadeva Y, Vaara ST, Schneider A. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 31. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7
33. Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V (2016) Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Crit Care* 20:61
34. Marik, P. E., & Taeb, A. M. (2017). SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease*, 9(4), 943–945. <http://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
35. Dunne WM Jr. Laboratory diagnosis of sepsis? No SIRS, not just yet. *Journal of Clinical Microbiology* Jul 2015, 53 (8) 2404-2409; DOI: 10.1128/JCM.03681-14
36. Xie1 D, Hu K, Purun L, Ying X, Ying W, Xiaogang B. Presepsin as an important diagnostic biomarker that differentiates sepsis from non-infectious SIRS in critical ill adult patients: A system review and meta-analysis. *The Journal of Bioscience and Medicine* 6, 1 (2016). OI: 10.5780/jbm2016.1
37. Pierrakos C, Vincent J-L. 2010. Sepsis biomarkers : a review. *Crit. Care* 14:R15.
38. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S495–512.
39. Van Engelen, Tjitske S.R. et al. Biomarkers in Sepsis, 2017 *Critical Care Clinics* , Volume 34 , Issue 1 , 139 – 152.
40. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5): 426–35.

41. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304–77
42. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R et al (2009) Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 24(1):63–71
43. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):581–614
44. Tsalik EL, Henaio R, Nichols M, et al. Host gene expression classifiers diagnose acute respiratory illness etiology. *Sci translational Med* 2016;8(322):322ra11.
45. Lee, R.C.; Feinbaum, R.L.; Ambros, V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993, 75, 843–854.
46. Duttagupta, R., Jiang, R., Gollub, J., Getts, R. C. & Jones, K. W. Impact of cellular miRNAs on circulating miRNA biomarker signatures. *PLoS One* 6, e20769, doi: 10.1371/journal.pone.0020769 (2011).
47. Krol, J.; Loedige, I.; Filipowicz, W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat. Rev. Genet.* 2010, 11, 597–610.
48. Bandiera, S.; Pfeiffer, S.; Baumert, T.F.; Zeisel, M.B. miR-122—A key factor and therapeutic target in liver disease. *J. Hepatol.* 2015, 62, 448–457.
49. Cortez, M.A.; Bueso-Ramos, C.; Ferdin, J.; Lopez-Berestein, G.; Sood, A.K.; Calin, G.A. MicroRNAs in body fluids—The mix of hormones and biomarkers. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011, 8, 467–477.
50. Chen, X.; Ba, Y.; Ma, L.; Cai, X.; Yin, Y.; Wang, K.; Guo, J.; Zhang, Y.; Chen, J.; Guo, X.; et al. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008, 18, 997–1006.
51. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ and Baltimore D: NF-kappaB dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 12481-12486, 2006.
52. Hou J, Wang P, Lin L, et al: MicroRNA-146a feedback inhibits RIGI-dependent type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1 and IRAK2. *J Immunol* 183: 2150-2158, 2009.
53. Wang, L., Wang, H. C., Chen, C., Zeng, J., Wang, Q., Zheng, L., & Yu, H. D. (2013). Differential expression of plasma miR-146a in sepsis patients compared with non-sepsis-SIRS patients. *Experimental and therapeutic medicine*, 5(4), 1101-1104.

54. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH and Chan EK: Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 10: R101, 2008.
55. Li SH, Chen L, Pang XM, Su SY, Zhou X, Chen CY: Decreased miR-146a expression in acute ischemic stroke directly targets the Fbxl10 mRNA and is involved in modulating apoptosis. *Neurochem Int.* 2017 Jul;107:156-167. doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.011
56. Xiao J, Gao R, Bei Y, Zhou Q, Zhou Y, Zhang H: Circulating miR-30d Predicts Survival in Patients with Acute Heart Failure, *Cell Physiol Biochem.* 2017 ; 41(3): 865–874. doi:10.1159/000459899.
57. Eryılmaz U, Akgüllü Ç, Beşer N, Yıldız Ö, Kurt Ömürlü İ, Bozdoğan B: Circulating microRNAs in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2016 Jun;16(6):392-6. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6603.
58. Caserta S, Kern F, Cohen J, Drage S, Newbury SF, Llewelyn MJ. Circulating Plasma microRNAs can differentiate Human Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Scientific Reports.* 2016 Jun 20;6:28006. Available from, DOI: 10.1038/srep28006
59. Caserta S, Mengozzi M, Kern F, Newbury SF, Ghezzi P, Llewelyn MJ. everty of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects the Blood Levels of Circulating Inflammatory-Relevant MicroRNAs. *Front Immunol.* 2018 Feb 5;8:1977. doi: 10.3389/fimmu.2017.01977. eCollection 2017.
60. Si, X., Cao, D., Chen, J., Nie, Y., Jiang, Z., Chen, M. Y. (2018). miR-23a downregulation modulates the inflammatory response by targeting ATG12-mediated autophagy. *Molecular medicine reports*, 18(2), 1524-1530.
61. Chhabra R, Dubey R, Saini N. Cooperative and individualistic functions of the microRNAs in the miR-23a~27a~24-2 cluster and its implication in human diseases. *Mol Cancer.* 2010 Sep 3;9:232. doi: 10.1186/1476-4598-9-232.
62. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, et al. A Pilot Study Identifying a Set of microRNAs As Precise Diagnostic Biomarkers of Acute Kidney Injury. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127175. doi:10.1371/journal.pone.0127175
63. Amrouche L., Desbuissons G., Rabant M., et al. MicroRNA-146a in human and experimental ischemic AKI: CXCL8-dependent mechanism of action. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(2):479–493. doi: 10.1681/ASN.2016010045
64. Gutierrez-Escolano A, Santacruz-Vazquez E, Gomez-Perez F: Dysregulated microRNAs involved in contrast-induced acute kidney injury in rat and human. *Ren Fail* 2015;37:1498-1506.

65. Ge Q-M, Huang C-M, Zhu X-Y, Bian F, Pan S-M (2017) Differentially expressed miRNAs in sepsis-induced acute kidney injury target oxidative stress and mitochondrial dysfunction pathways. *PLoS ONE* 12(3): e0173292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173292>
66. Fan PC, Chen CC, Chen YC, Chang YS, Chu PH: MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics* 2016;10:29
67. Jones TF, Bekele S, O'Dwyera MJ, Prowle JR. MicroRNAs in Acute Kidney Injury. *Nephron* 2018;140:124–128 DOI: 10.1159/000490204
68. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2017 Nov 7;167(9):ITC66-ITC80. doi: 10.7326/AITC201711070.
69. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al: Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170–179.
70. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 1; doi:10.1038/kisup.2012.1, doi:10.1038/kisup.2012.1
71. Wang, N., Zhou, Y., Jiang, L., Li, D., Yang, J., Zhang, et al. Urinary microRNA-10a and microRNA-30d serve as novel, sensitive and specific biomarkers for kidney injury. *PLoS One.* 2012;7(12):e51140.
72. Si X, Cao D, Chen J, et al. miR-23a downregulation modulates the inflammatory response by targeting ATG12-mediated autophagy. *Mol Med Rep.* 2018;18(2):1524-1530