



В. В. Вельков

Сепсис и острое повреждение почек — дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров

В. В. Вельков, к.б.н., директор по науке

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

Sepsis and acute kidney injury as two-way street: values of biomarkers

V. V. Velkov

DIAKON Co., Pushchino, Moscow Region, Russia

Резюме

Краткий обзор, посвященный септическому острому повреждению почек (С-ОПП), синдрому, одновременно соответствующему критериям сепсиса и ОПП. Согласно статистике, у 30–50% критических пациентов диагностируется или сепсис, или ОПП, при этом сепсис стимулирует развитие ОПП, а развитие ОПП — сепсис. Морбидность и летальность при С-ОПП выше, чем при сепсисе и ОПП по отдельности. Основные патофизиологические механизмы: а) развития ОПП при сепсисе: поступающая в почки («токсичная септическая») кровь содержит большое количество провоспалительных факторов, что повреждает канальцы и приводит к тубулярной дисфункции; б) развития сепсиса при ОПП: ОПП повреждает дистальные органы, а уремия — функции иммунной системы, что провоцирует развитие сепсиса. Для ранней диагностики и мониторинга С-ОПП должны проводиться параллельное измерение и мониторинг маркеров сепсиса и ренальной дисфункции. Однако, как показывают многочисленные данные, наличие ОПП приводит к неинфекционному повышению маркеров сепсиса, а наличие сепсиса повышает маркеры ОПП независимо от ренальной дисфункции. В целом при сепсисе ОПП и С-ОПП ренальные маркеры одновременно отражают как тяжесть ренальной дисфункции, так и тяжесть воспаления, а маркеры сепсиса — как тяжесть сепсиса, так и тяжесть ренальной дисфункции. Для определения пограничных уровней септических маркеров, применяемых для диагностики С-ОПП, необходимы рекомендации по повышению их значений в зависимости от степени тяжести ренальной дисфункции у критических пациентов.

Ключевые слова: сепсис, острое повреждение почек, септическое острое повреждение почек, биомаркеры.

Summary

The brief review, dedicated to Septic Acute Injury (S-AKI) — the syndrome simultaneously corresponding to criteria of sepsis and acute kidney Injury. Sepsis or AKI are diagnosed 30–50% of critical patients. Sepsis is promoting the developing of AKI and AKI is promoting the development of sepsis. Morbidity and lethality in S-AKI is higher than that is sepsis and in AKI separately. The main mechanisms of the development of: a) AKI in sepsis — the toxic septic blood containing huge amounts of proinflammatory factors damage the renal tubules resulting tubular dysfunction; b) sepsis in AKI — uremia is damaging distal organs and functions of immune systems which provoke sepsis development. For early diagnostics of S-AKI in patients admitting in critical care units the simultaneous measurements and monitoring of sepsis and kidney biomarkers are to be made. The problems of such measurements is that AKI decreases the clearance of septic markers and their levels are increasing in noninfectious conditions. From the other hand in septic conditions inflammation can increase the levels of renal markers independently of renal pathologies. In general in sepsis, AKI and in S-AKI the increased levels of sepsis markers reflect simultaneously severity of infectious inflammation and of renal dysfunction, and kidney markers reflect simultaneously severity of renal dysfunction and of infectious inflammation. The correction of cut-off values of septic markers used for S-AKI diagnostics must be based on the degree of severity of renal dysfunction in critical patients.

Key words: sepsis, acute kidney injury, septic acute kidney injury, biomarkers.

Статистика тяжелого сепсиса удручает: в США — 300 случаев в год на 100 тысяч человек [1], в Швеции — 430 [2]. Сепсис весьма часто развивается у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): во Франции — у 14,6%, в Англии — у 27,1%, в странах Европы — у 30,0% [3]. Острое повреждение почек (ОПП) развивается у более 50% пациентов ОРИТ [4, 5]. Еще более удручает, что у пациентов с сепсисом часто развивается ОПП, а у пациентов с ОПП — сепсис. Сепсис стимулирует развитие ОПП, а ОПП стимулирует развитие сепсиса. Результат принято называть септическим ОПП (С-ОПП или S-AKI — septic acute kidney injury). С-ОПП — это синдром, одновременно

соответствующий диагностическим критериям сепсиса [6] и критериям ОПП [7, 8].

Эпидемиология: от сепсиса к ОПП

Согласно текущим данным, у 30–50% септических пациентов развивается ОПП. В ранних исследованиях, включавших наблюдение 192980 пациентов с тяжелым сепсисом, было показано, что ОПП развилось у 22% пациентов, что приводило к 38,2% летальности [1]. В дальнейшем обнаружилось, что среди 3147 пациентов, поступивших в ОРИТ, 37% имели сепсис, у 51% из них было также и ОПП; внутрибольничная смертность при С-ОПП составляла 41% [9]. В специальном

исследовании среди 2901 пациента ОРИТ было выявлено, что 32% имели сепсис, и у 53% из них было ОПП [10]. В недавнем исследовании показано, что среди 582 септических пациентов ОПП развился у 54,12% [11]. При этом у септических пациентов тяжесть развившегося ОПП гораздо выше, чем тяжесть ОПП у пациентов без сепсиса, и выше, чем у пациентов с нетяжелой пневмонией [12].

Эпидемиология: от ОПП к сепсису

Согласно ранним исследованиям сепсис развивается почти у 50% пациентов с ОПП. При анализе регистров 1753 пациентов с ОПП, наблюдавшихся в 54 госпиталях в 23 странах,

установлено, что сепсис развился у 47,5%. Внутригоспитальная смертность при С-ОПП — 70,2% против 51,8% при несептическом ОПП [13]. Весьма показательными оказались результаты многоцентрового проспективного исследования, в котором наблюдались 611 пациентов ОРИТ. Из них 32% сепсиса не имели, 28% имели сепсис до ОПП, у 40% диагноз сепсиса был поставлен через 5 дней после развития ОПП. Смертность при С-ОПП составляла 48% против 21% при несептическом ОПП [14].

Из-за высокой вероятности возникновения С-ОПП у критических пациентов и высокого риска неблагоприятных исходов изучение ее патофизиологии и разработка методов ее диагностики и терапии приобрели самую высокую актуальность [15–20].

Патофизиология: от сепсиса к ОПП

Как сепсис ведет к ОПП? Ренальная ишемия или ренальное воспаление? Согласно ранним представлениям, основной механизм развития С-ОПП — ишемический: при сепсисе системная гипотензия ведет к ренальной ишемии, она ведет к повреждениям ренальных клеток, острому тубулярному некрозу и в итоге к гипоперфузии [21, 22]. Однако возрастающее количество данных свидетельствует: развитие С-ОПП может происходить и при отсутствии гипоперфузии, при нормальной или повышенной скорости кровотока [23].

Текущая точка зрения — основной механизм развития С-ОПП — поступление с кровотоком в почки септических медиаторов воспаления, провоцирующих развитие воспаления, что ведет к нарушению микроциркуляции в ренальной паренхиме, инфильтрации иммунных клеток и в итоге к повреждению канальцев [24, 25].

Иммунные медиаторы, синтезируемые при сепсисе, преимущественно повреждают канальцы. При сепсисе инфицирующие бактерии и грибки высвобождают в кровоток большое количество экзогенных т. н. патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), которые активируют систему врожденного

иммунитета. Одновременно в циркуляцию выходит большое количество т. н. молекулярных паттернов, ассоциированных с поврежденными тканями (danger associated molecular patterns — DAMP), сигнализирующих о наличии тканевого повреждения. Эти эндогенные молекулярные паттерны взаимодействуют со специфическими рецепторами иммунных клеток и активируют неспецифический иммунитет. Более того, и PAMPs, и DAMPs активируют не только иммунные клетки, но и клетки других типов, в частности, клетки ренального эндотелия, а также клетки клубочков и канальцев. Повышенная экспрессия молекул адгезии, продуцируемых при сепсисе и попадающих в кровь, способствует связыванию нейтрофилов и тромбоцитов с поверхностью ренального эндотелия, что вызывает выход из них факторов коагуляции и медиаторов воспаления [15–20, 23].

В целом иммунный ответ при сепсисе разрушает бактерии и грибки и ограничивает их распространение по организму. Но заодно циркулирующие иммунные медиаторы повреждают и собственные клетки организма, расположенные вдали от места инфекции. В частности и в особенности, такому повреждающему воздействию медиаторов воспаления подвергается паренхима почек [15, 16, 19, 23, 25, 26]. При этом, как отмечалось, происходит активация эндотелия канальцев за счет действия PAMP и DAMP, поступающих с клубочковым фильтратом. В ответ на это в канальцах активируется синтез протективных белков, таких как NGAL и гепсидин, которые обеспечивают поддержание баланса железа и непрямым образом регулируют образование активных форм кислорода [27–29].

Несмотря на то что эти механизмы исходно являются защитными, их длительная активация усиливает системный воспалительный ответ и приводит к постоянно идущему повреждающему воздействию на почки [30]. Более того, цитокины, хемокины, фрагменты системы комплемента также оказывают токсичное действие на канальцы, так как концентрируясь в ультрафильтрате, они повреждают их эндотелий [31].

Патофизиология: от ОПП к сепсису

ОПП нарушает функции дистальных органов; уремия ведет к дисфункции иммунной системы. Опыты на лабораторных животных показали, что ОПП может влиять на функции различных органов за счет нарушений их транскриптома и протеома (паттернов синтеза РНК и белков), стимулирования оксидативного стресса и воспаления, активации лейкоцитов, утраты васкулярных функций апоптоза и др. Более того, часто происходящие при ОПП повреждения желудочно-кишечного барьера повышают риск бактериальной транслокации и бактериемии [32, 33]. Еще один механизм провоцирующего влияния ОПП на развитие сепсиса — уремия, которая приводит к дисфункции иммунной системы, связанной с нарушениями транспорта лейкоцитов, проницаемости сосудов и регуляции цитокинов [34]. Иммунный паралич также может быть связан с ОПП, особенно сильно при терминальных стадиях ренальных заболеваний (ТСРЗ), что повышает риск развития сепсиса и пневмонии [35].

Восстановление ренальной функции при С-ОПП повышает выживаемость при септическом шоке. В ретроспективном исследовании, в котором анализировались данные наблюдения 5443 пациентов с септическим шоком, поступивших в 28 различных ОРИТ в Канаде, США и Саудовской Аравии, было показано, что при улучшении ренальных функций в течение первых 24 часов, выживаемость таких пациентов повышалась. Обратимое ОПП имело место у 13,0% пациентов, персистирующее — у 54,9%, развивающееся — у 11,7%, 22,4% пациентов ОПП не имели. Внутригоспитальная смертность составляла при обратимом ОПП — 21,2%, при персистирующем — 53,3% и при развившемся — 33,9%. Существенно, что такое повышение выживаемости было связано с более быстрым диагнозом и более своевременным назначением антибиотиков [36].

Что ж, быстрая постановка диагноза — залог успешного лечения. Однако при развитии ОПП «большинство диагностических инструментов оста-

ются несовершенными, диагноз ОПП на основе повышения сывороточного креатинина и олигоурии часто делается после того, как „золотое“ окно терапии или превентивного вмешательства уже пройдено» [37].

Обычно молчаливо полагается, что точность ренальных маркеров при сепсисе такая же, как и без сепсиса, а точность маркеров сепсиса при ОПП такая же, как при отсутствии ОПП.

Влияет ли сепсис на диагностические характеристики ренальных маркеров?

Насколько точен креатинин. У креатинина, как маркера гломерулярной дисфункции, есть ряд недостатков [38], которые при ОПП, сепсисе и С-ОПП только усугубляются. Из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться до тех пор, когда большая часть почек уже не функционирует; показано, что сывороточный креатинин не изменяется, пока не утрачено около 50% функции почек [39]. Чаще всего диагностика ОПП по креатинину происходит через 24–48 часов после первоначального повреждения. И что весьма существенно, уровни креатинина не отражают тубулярную дисфункцию [38]. «Измерение сывороточного креатинина для выработки надежного терапевтического вмешательства при ОПП бесполезно и аналогично ожиданию двух-трех дней перед началом терапии пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда и острым неврологическим инсультом» [40].

Креатинин у септических пациентов. Ранее выявление ОПП у септических пациентов является актуальным не только для быстрого начала лечения, но и потому, что проводимые при сепсисе терапевтические мероприятия часто являются нефротоксичными. Применение ванкомицина, аминогликозидов или вазопрессоров при неадекватном восстановлении жидкости может утяжелять ренальное повреждение. Существенно, что из-за снижения при сепсисе мышечной массы значительно снижается диагностическая точность креатинина. Гемодилуция, возникающая у гипотензивных пациентов после массив-

ной жидкостной реанимации, «может маскировать повышение креатинина и тем самым задерживать постановку диагноза ОПП до следующего дня» [41, 42].

NGAL в диагностике ОПП: чувствительность и специфичность при сепсисе

NGAL — *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (также известный как липокалин 2, онкоген 24p3, утерокалин, сидерокалин) — это гликопротеин, который впервые был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека. Он конститутивно синтезируется в разных органах и выходит в циркуляцию. Согласно ранним представлениям при ОПП «нейтрофильный» NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию поврежденных ренальных эпителиальных клеток, начинает синтезироваться в канальцах и секретируется в мочу. В моче он связывает железо, необходимое для роста бактерий, что оказывает бактериостатическое действие при инфекциях мочевого тракта [43, 44].

NGAL — три изоформы. При развитии ОПП в почках синтезируется *uNGAL* (*u* — urinary, мочевого) в виде мономеров с молекулярной массой 25 кДа, который секретируется в мочу. При воспалениях и при ОПП в нейтрофилах синтезируются димерные формы, состоящие из двух мономеров: гомодимера (45 кДа) и гетеродимера — мономера, ковалентно связанного с желатиназой (*matrix metalloproteinase MMP-9*). При развитии ОПП уровни *sNGAL* (сывороточного) возрастают с тяжестью патологии. При этом:

- повышается синтез *sNGAL* в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и в других клетках иммунной системы;
- *sNGAL* поступает в почки и реабсорбируется в проксимальных канальцах; его функция при ОПП — ограничение и (или) уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах;
- в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после

их повреждения происходит локальный массовый синтез *NGAL de novo*; функции *uNGAL*, синтезированного при ОПП в почках: а) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный урогенитальный тракт, б) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте канальцев, обычно подвергающегося апоптозу при ишемическом ОПП [43, 44].

В настоящее время *sNGAL* и *uNGAL* применяются как ранние маркеры развития ОПП при разных типах ренальных повреждений. При повреждении канальцев происходит повышение уровня *sNGAL* в 7–16 раз, а *uNGAL* — в 25–1 000 раз [43]. В целом *NGAL* — это эффективный ранний маркер и предиктор: хронических заболеваний почек; диабетической нефропатии; волчаночного нефрита; ОПП различной этиологии; дисфункции почек у пациентов ОРИТ, дисфункции трансплантированной почки; ишемических ренальных повреждений при хирургии с АИК; нефротоксичности фармпрепаратов; нефропатии, связанной с нефротоксичными рентгеноконтрастными препаратами; инфекций мочевого тракта [44, 45].

Но насколько *NGAL* пригоден для диагностики ОПП при сепсисе?

NGAL — это маркер воспаления. Еще в ранних исследованиях было обнаружено, что *NGAL* не столько ренальный маркер, сколько маркер воспаления, основная его роль — стимуляция врожденного иммунитета [46]. С помощью лабораторных животных и культур клеток было показано, что после воздействия на них препаратами ЛПС (липолисахарида) уровни *NGAL* повышались, что указывало на возможное участие *NGAL* в инфекционных процессах [47, 48]. Действительно, трансгенные мыши, дефицитные по *NGAL*, имели очень высокую восприимчивость к инфекциям. При индукции экспериментального сепсиса у мышей, не имевших ренальных нарушений, показана сильная корреляция между повышением *pNGAL* (плазменный), интерлейкинами ИЛ-6, ИЛ-10 и фактором некроза опухолей альфа (ФНО-аль-

фа) [49]. В норме sNGAL синтезируется в костном мозге при миелопоэзе, а затем направляется в нейтрофильные гранулы, где и хранится до момента индукции и секреции. мРНК, кодирующая NGAL, экспрессируется в таких тканях, как толстая кишка, трахеи, легкие, эпителий почек. Уровни sNGAL повышаются при остром перитоните, обострениях обструктивных пульмонарных заболеваний и тяжелых бактериальных и грибковых инфекциях [50]. Синтез pNGAL индуцируется различными провоспалительными цитокинами, а также активацией сигнального пути NF-κB, центральным компонентом которого является фактор транскрипции NF-κB. Этот сигнальный путь активируется не только в ответ на такие стимулы, как ФНО-альфа, ИЛ-1, но также и паттернами, характерными для патогенов (PAMP). Сигнальный путь NF-κB контролирует большую группу генов, отвечающих за процессы воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз. Сейчас считается, что одна из основных функций нейтрофильного sNGAL — амплификация т.н. провоспалительной петли (proinflammatory amplification loop) [50]. Системные воспаления, а также и другие патологии приводят к тому, что sNGAL начинает секретироваться как гематопозитическими, так и негематопозитическими клетками. При сильных воспалительных процессах повышение sNGAL связано с повышением С-реактивного белка (СРБ) и может происходить как при инфекционном, так и «стерильном» воспалении, а также у пациентов с нормальной ренальной функцией [51]. Как уже говорилось, uNGAL — бактериостатик, при развитии ОПП он начинает синтезироваться в почках. Выходя из них в мочу, он связывает бактериальные железосодержащие белки сидерофоры, тем самым снижая концентрацию доступного железа, необходимого бактериям, что, однако, не только подавляет инфекции мочевого тракта, но также индуцирует активацию иммунного ответа на инфекцию [52]. Исследования *in vitro* показали, что в условиях стресса ренальные эпителиальные клетки преимущественно секретуют мономерную форму, неспособ-

ную образовывать димеры. Активированные нейтрофилы секретируют преимущественно гомодимерный и гетеродимерный NGAL и в меньшей степени мономерный. В циркуляции NGAL находится в виде трех изоформ, соотношения концентраций которых зависят от различных патологий [53].

Ренальный NGAL. Образование uNGAL в почках индуцируется при стрессе из-за нарушения реабсорбции первичной мочи, которое происходит в проксимальных канальцах из-за снижения образования в почках т.н. рецепторов мегалина и кубулина (megalin-cubulin receptor), которые играют важную роль в механизмах реабсорбции. При этом в стрессированных канальцах резко повышается синтез мономера uNGAL, а также секреция «нейтрофильного» NGAL из макрофагов, инфильтровавшихся в почки.

Коммерческие тесты для определения NGAL измеряют смесь его различных форм, синтезируемых в различных тканях и находящихся как в крови, так и в моче [53]. Так что же в реальности показывают тесты на NGAL?

pNGAL при сепсисе без ОПП. В недавнем исследовании 123 пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком (о наличии ОПП не сообщалось) показано, что повышенный pNGAL оказался связанным с повышением риска смертности, отношение рисков (ОР) — 2,128, и с развитием полиорганной недостаточности (ПОН), ОР — 1,896. Пациенты с высоким pNGAL более 275 мкг/л имели повышенный в 2,13 раза риск 12-месячной смерти, и в 1,90 раза риск 12-дневного развития ПОН. После необходимых поправок сделан вывод, что высокий pNGAL является независимым предиктором смертности и развития ПОН у пациентов с сепсисом и септическим шоком» [54].

В другом исследовании наблюдалось 186 пациентов ОРИТ без ОПП, 89 — с септическим шоком, 69 — с сепсисом, у 28 была неосложненная инфекция. Измеряли sNGAL, провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10) и растворимые эндотелиальные молекулы адгезии VCAM-1 и ICAM-1. Показано, что высокие уровни sNGAL связаны с септическим шоком, кор-

релируют с ИЛ-6, ИЛ-10, VCAM-1 и ICAM-1, а также с ПОН, но имеют слабые предиктивные характеристики по отношению к смертности. При этом уровни sNGAL (медиана, нг/мл) составляли: контроль — 49, инфекция — 173, сепсис — 289 и септический шок — 552 [55].

Еще в одном исследовании при наблюдении 15 пациентов с тяжелым сепсисом (о наличии ОПП не сообщалось) также была обнаружена корреляция между уровнями pNGAL и маркерами воспаления. Наблюдалась сильная связь с прокальцитонином (ПКТ), ИЛ-6, ИЛ-8, умеренная — с ИЛ-6, ФНО-альфа и СРБ; также была установлена корреляция между sNGAL и ренальными функциями, определяемыми по креатинину плазмы и значениям СКФ. Авторы подчеркивают, что «повышенные уровни pNGAL связаны не только с ОПП, но и отражают иммунный ответ, связанный с воспалением, и поэтому повышение pNGAL не может считаться связанным исключительно с ОПП» [56].

В исследовании 124 пациентов с тяжелым сепсисом (о наличии ОПП не сообщалось), уровни pNGAL определяли при поступлении, на второй и на седьмой дни. Показано, что у не выживших пациентов уровни pNGAL на второй и на седьмой дни повышались, а у выживших — снижались. На второй день после поступления высокий pNGAL предсказывал 28-дневную смертность и необходимость длительной почечной заместительной терапии, значения AUC ROC составляли на второй день — 0,675 (0,570–0,780), на седьмой день — 0,752 (0,619–0,885). Что существенно, предиктивные характеристики pNGAL по отношению к летальности были лучше, чем у креатинина. Весьма показательными оказались и результаты, показавшие корреляцию повышения pNGAL и ПКТ [57].

В целом, по мнению многих авторов, димерный pNGAL, секретируемый нейтрофилами, в большей степени маркер именно сепсиса, а не ОПП.

pNGAL при С-ОПП. Вот что показало исследование, в котором наблюдались пациенты ОРИТ, из них 40 — без ОПП, 65 — ОПП без сепсиса; 10 имели сепсис без ОПП, 24 — С-ОПП.

Измеряли pNGAL и уровни активности эндотоксина (АЭ). Показано, что уровни pNGAL ступенчато повышались: самый низкий уровень был в контрольной группе (без сепсиса и без ОПП), затем следовали группы «сепсис без ОПП» и «ОПП без сепсиса». Самым высоким pNGAL был при С-ОПП. Что касается активности эндотоксина, то она была высокой у септических пациентов и почти не зависела от наличия ОПП, табл. 1.

В относительно масштабном исследовании наблюдалось 663 пациента ОРИТ; 12 % имели сепсис, 22 % — ОПП без сепсиса, 66 % — С-ОПП. Показано, что сепсис повышал уровни pNGAL как при ОПП, так и без ОПП. При С-ОПП уровни pNGAL были выше, чем при сепсисе без ОПП [59], табл. 2 и 3.

В целом у критических пациентов сепсис повышал уровни pNGAL как при ОПП, так и без такового. При С-ОПП уровень pNGAL наиболее высокий. Авторы заключили, что «пограничные уровни pNGAL для диагностики ОПП при сепсисе должны быть выше таковых, чем у пациентов без сепсиса» [59].

В недавнем исследовании наблюдали 225 пациентов ОРИТ, 57 % которых имели сепсис; из них 52 % также имели ОПП, 43 % пациентов имели неинфекционный ССВО, из них 21 % имели ОПП. Самый высокий pNGAL был при С-ОПП. Уровни pNGAL (медиана, нг/мл) составляли: без ОПП — 136 (65–343), при С-ОПП — 852 (370–1 300). Пограничный уровень pNGAL для диагностики С-ОПП составлял 454 против 176 нг/мл для пациентов с неинфекционным ССВО; AUC ROC — 0,81 (0,74–0,87), чувствительность 72 %, специфичность 74 % [60].

uNGAL при сепсисе и при С-ОПП.

В специальном исследовании из 126 пациентов, поступивших в ОРИТ, 46 % были с С-ОПП, 54 % — с ОПП без сепсиса. Прогностическая точность при пиковой концентрации uNGAL составляла: AUC ROC — 0,86 (0,81–0,93); при поступлении AUC ROC — 0,81 (0,73–0,89). При этом пиковая концентрация коррелировала с пиковым уровнем мочевины крови и сывороточным креатинином, табл. 4.

Таблица 1
Значения AUC ROC для диагностики С-ОПП [58]

pNGAL	0,89 (0,80–0,94)
АЭ	0,79 (0,67–0,88)
pNGAL + АЭ	0,92 (0,84–0,97)

Таблица 2
Пограничные уровни pNGAL для диагностики С-ОПП при поступлении [59]

	Пограничный уровень (нг/мл)	AUC ROC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Без сепсиса	266	0,74 (0,70–0,78)	59	83
Сепсис	304	0,80 (0,69–0,88)	80	80

Таблица 3
Пограничные уровни pNGAL для диагностики С-ОПП при максимальных значениях pNGAL [59]

	Пограничный уровень (нг/мл)	AUC ROC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Без сепсиса	338	0,76 (0,72–0,79)	58	84
Сепсис	979	0,78 (0,67–0,86)	51	100

Таблица 4
Уровни uNGAL (нг/мл) при сепсисе и С-ОПП [61]

	С-ОПП	Сепсис без ОПП
При поступлении	337 (196–479)	121 (79–185)
Пиковые значения	457 (379–621)	154 (127–213)

Авторы заключили: «у пациентов с сепсисом uNGAL независимо связан с последующим развитием ОПП» [61]. В другом исследовании при наблюдении 168 септических пациентов, у 72 % развилось ОПП. Самые высокие уровни uNGAL и соотношения uNGAL/u-креатинин были при С-ОПП и являлись хорошими предикторами ОПП (значения AUC-ROC составляли 0,73 и 0,70 соответственно), но плохими предикторами летальности (значения AUC-ROC — 0,66 и 0,68 соответственно). Авторы заключили, что «у септических пациентов, поступивших в ОИТ, uNGAL — это высокочувствительный, но не специфический маркер ОПП» [62].

В недавнем исследовании предиктивные характеристики uNGAL по отношению к летальности оценивались у 75 пациентов, поступивших в ОРИТ. У 45,3 % пациентов был септический шок, у 26,7 % — кардиогенный шок, 6,7 % имели травматический шок, 21,3 % — послеоперационную гипотензию, никто не имел предшествовавших ренальных патологий. 21 % пациентов умерло в ОИТ, 32 % —

перед выпиской. Уровень uNGAL в первый день был как предиктором смертности в ОРИТ (AUC = 0,85), так и внутрибольничной смертности (AUC = 0,74). Для оценки риска внутрибольничной смертности пограничный уровень uNGAL 300 нг/мл имел значения AUC — 0,85, чувствительности — 90,5 %, специфичности — 85,7 %. У 34 пациентов, поступивших с септическим шоком, пограничный уровень uNGAL 1000 нг/мл был предиктором смертности в ОРИТ (AUC — 0,90; чувствительность — 91,7 %; специфичность — 81,2 %) [63].

В другом исследовании 56,8 % из 155 септических пациентов ОИТ имели С-ОПП. При поступлении и через 12 часов пограничный уровень uNGAL для выявления С-ОПП составлял 34,32 нг/мл, чувствительность — 86,30, специфичность — 80,60, AUC ROC — 0,81 (0,73–0,89), табл. 5.

При пограничном уровне 199,99 нг/мл чувствительность составляла 90,00, специфичность — 64,66, AUC ROC — 0,82 (0,75–0,88). Авторы пришли к заключению, что «у септиче-

Таблица 5
Диагностические уровни uNGAL (нг/мл) при сепсисе и при С-ОПП [64]

	Сепсис	С-ОПП
При поступлении	25,60 ± 11,84	52,93 ± 17,45
Пиковые значения	53,80 ± 27,76	261,06 ± 47,91

Таблица 6
Уровни uNGAL у пожилых септических пациентов без ОПП и с ОПП [65]

	Без ОПП	С ОПП
uNGAL (нг/мл)		
Менее 48 час.	6,8 ± 3,7	19,1 ± 4,6
48–96 час.	6,1 ± 4,0	19,6 ± 5,6

Таблица 7
Динамика соотношений уровней pNGAL/uNGAL при С-ОПП и ОПП без сепсиса [66]

	С-ОПП	ОПП без сепсиса
Исходный	3,1 (1,1–5,0)	1,9 (0,3–3,9)
12 час.	1,1 (0,2–2,4)	6,4 (1,0–9,8)
24 час.	0,6 (0,3–12,8)	7,9 (1,7–13,3)

ских пациентов уровни uNGAL, исходные или измеренные через 12 часов, являются высокочувствительным, но мало специфичным предиктором ОПП» [64].

В другом исследовании наблюдались 75 пожилых септических пациентов (возраст $75,0 \pm 7,5$ года), у 62,7% развилось ОПП. Уровни uNGAL определяли в течение первых 48 часов после диагноза сепсиса, затем между 48 и 96 часами, табл. 6.

Сделан вывод, что у пожилых септических пациентов uNGAL — отличный предиктор ОПП, предсказывающий постановку диагноза С-ОПП за $2,1 \pm 0,3$ дня до его развития с AUC-ROC выше 0,95, чувствительностью и специфичностью более 0,89. Факторы, связанные с риском смертности: наличие ОПП (ОР — 2,14), хронические обструктивные легочные заболевания (ОР — 9,37) и применение вазоактивных препаратов (ОР — 2,06). Предиктивные характеристики uNGAL по отношению к летальности были умеренными, в период до 48 часов AUC ROC — 0,61, в период до 96 часов — 0,62; чувствительность и специфичность — 0,65 и 0,70 соответственно. В целом «у пожилых септических пациентов uNGAL — отличный предиктор ОПП, предсказывающий его развитие за 2,1 дня до клинической манифестации» [65].

Что измерять при сепсисе: pNGAL и (или) uNGAL? В раннем исследовании наблюдались 83 пациента с ОПП, у 51,8% было С-ОПП. При С-ОПП уровни и pNGAL и uNGAL были выше, чем при ОПП без сепсиса. Однако динамика pNGAL и uNGAL сильно различалась. Наиболее высокие уровни pNGAL при С-ОПП наблюдались при поступлении и через 12 часов, но через 24 часа и 48 часов уровень pNGAL снижался. Наиболее высокие уровни uNGAL при С-ОПП наблюдались и через 12 часов, и через 24 часа после поступления. Неожиданными оказались результаты по анализу динамики соотношения pNGAL/uNGAL. Оказалось, при развитии С-ОПП эти соотношения снижаются, а при развитии ОПП без сепсиса — возрастают, табл. 7.

Максимальные уровни pNGAL при С-ОПП и при ОПП без сепсиса составляли 381(253–585) нг/мл против 176 (92–269) нг/мл соответственно. Максимальные значения uNGAL при С-ОПП составляли 396 (97–2552) нг/мл против 50 (26–287) нг/мл при ОПП без сепсиса. Величины максимальных значений pNGAL и uNGAL были связаны с утяжелением ОПП и необходимостью ренальной заместительной терапии. Значения AUC ROC для диагностики С-ОПП составляли для pNGAL — 0,77 (0,63–0,90); для uNGAL — 0,70 (0,59–0,82) [66].

В другом исследовании наблюдались 107 пациентов с сепсисом. Уровни uNGAL и sNGAL измеряли при поступлении, через 4 и 24 часа. Транзиторным считали ОПП, соответствующее критериям RIFLE, возникшее в течение первых 72 часов и разрешившееся за следующие 72 часа, стойким — не разрешившимся в течение 72 часов. У 57 пациентов развилось транзиторное ОПП, у 22 — стойкое. Принципиально, что степень повышения уровней uNGAL и sNGAL не зависела от наличия или отсутствия транзиторного или стойкого ОПП, но была связана с тяжестью воспаления (согласно высокому СРБ). Уровни uNGAL и sNGAL повышались параллельно с терцилями СРБ и баллами по шкале APACHE II. Таким образом, у септических пациентов риски ОПП повышались с тяжестью сепсиса, при этом уровни uNGAL и sNGAL повышались в зависимости от тяжести воспалительного процесса, но независимо от наличия ОПП. Хотя различия между уровнями uNGAL у пациентов без ОПП с транзиторным ОПП и со стойким ОПП были достоверными, они исчезли, когда пациентов стратифицировали согласно тяжести сепсиса (с шоком или без него), согласно терцилям СРБ или баллам по шкале APACHE II. Во всех терцилях СРБ наблюдалось значительное перекрытие между уровнями uNGAL и sNGAL при ОПП и без ОПП. Авторы заключили: «у септических пациентов NGAL не является надежным биомаркером для дискриминации между наличием и отсутствием ОПП» [67].

В 2016 году были опубликованы два мета-анализа результатов исследований диагностического и прогностического потенциала NGAL при сепсисе. В одном из них были проанализированы результаты 15 исследований, включавших наблюдения 1478 пациентов. Согласно этому мета-анализу предиктивные характеристики по отношению к С-ОПП были таковы:

- у pNGAL: чувствительность — 0,83 (0,77–0,88), специфичность — 0,57 (0,54–0,61);
- у uNGAL: чувствительность — 0,80 (0,77–0,83), специфичность — 0,80 (0,77–0,83).

При этом отмечалось, что «NGAL может иметь значение как предиктор необходимости заместительной ренальной терапии и смертности» [68].

В другом мета-анализе были проанализированы результаты 12 исследований, включавших наблюдение 1582 септических пациентов, у 19,9% из которых развилось С-ОПП. Согласно результатам этого мета-анализа уровни pNGAL составляли:

- при С-ОПП более 400 нг/мл [среднее значение — 553,58 (460,27–646,89)];
- при сепсисе без ОПП менее 200 нг/мл, [среднее значение — 177,31 (137,71–216,91)].

При пограничном уровне от 150 до 400 нг/мл pNGAL предсказывает С-ОПП с чувствительностью 88,1% (81,9–92,3) и специфичностью 47,4% (36,7–58,3%); положительное предиктивное значение — 1,6% (17,7–26,1); отрицательное — 96,5% (94,5–97,7). У педиатрических и неонатальных пациентов уровни pNGAL между С-ОПП и сепсисом достоверно не различались.

Уровни uNGAL при сепсисе без ОПП и при С-ОПП достоверно не различались [69].

Таким образом, у септических пациентов уровни pNGAL и uNGAL сильно связаны как с тяжестью ООП, так и с тяжестью воспаления, определяемого согласно уровням СРБ. При сепсисе сильная корреляция между уровнями pNGAL и uNGAL не зависит от наличия или отсутствия ОПП.

В целом pNGAL может быть надежным маркером начала развития ОПП у пациентов без воспалений — как инфекционных, так и «стерильных».

У пациентов с развивающимся воспалением диагностический потенциал pNGAL для выявления развития ОПП может быть ограниченным. В этих условиях слабое или умеренное повышение pNGAL может быть более связанным с воспалением, чем с ОПП.

И в общем «гетерогенность молекул NGAL и практическая невозможность в данный момент специфически измерять uNGAL, секретируемый тубулярными клетками, затрудняет использование этого маркера для диа-

гностики ОПП в гетерогенной популяции критически больных пациентов» [53, 70, 71].

Цистатин С в диагностике ОПП: чувствительность и специфичность при сепсисе

Цистатин С — это негликозилированный белок, который относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Ингибиторная активность цистатина С необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем торможения активностей протеиназ, активность которых он блокирует и тем самым тормозит осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса. Цистатин С — эффективный биомаркер ренальной функции, поскольку он с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, поступает в кровь, полностью фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется и расщепляется в канальцах и в норме имеет 100% клиренс [72, 73].

s-цистатин С и p-цистатин С — маркеры гломерулярной функции. В норме постоянная скорость синтеза цистатина С практически не зависит от возраста, пола и веса. Но чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в клубочках, тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью специальных формул рассчитать значение СКФ. Как маркер СКФ *s-цистатин С* значительно превосходит *s-креатинин* и клиренс креатинина, так как способен диагностировать самые ранние изменения СКФ (ранние стадии гиперфильтрации и гипофильтрации) и отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПП [72, 73].

u-цистатин С — маркер тубулярной дисфункции. При тубулярной дисфункции цистатин С выходит в мочу и может возрастать до 200 раз, особенно при ОПП. В целом высокий *u-цистатин С* — маркер нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах. *s-цистатин С* диагностирует ОПП, связанное с гломерулярными заболеваниями, а *u-цистатин С* — С-ОПП, связанное с тубулярной патологией [72, 73].

Но насколько адекватно цистатин С оценивает ренальные функции при сепсисе?

s-цистатин С при сепсисе. Еще в ранних исследованиях было замечено, что при ССЗ, системной красной волчанке и при злокачественных заболеваниях *s-цистатин С* может повышаться [74–76].

В специальном наблюдении 327 критических пациентов, поступивших в ОРИТ, в течение первой недели были распределены на группы: 46% — без ОПП и без сепсиса, 24% — с сепсисом и без ОПП, 74% — с ОПП без сепсиса и 22% — с С-ОПП. Измерялись уровни *p-цистатина С*, СРБ и креатинина, табл. 8, 9, 10.

В течение первой недели в группах с сепсисом без ОПП уровни *p-цистатина С* достоверно возрастали, а креатинина понижались. Однако динамики уровней *p-цистатина С* в группах с сепсисом и без сепсиса достоверно не различались, так же как не различались динамики креатинина при сепсисе и без такого. Тем не менее у всех пациентов при поступлении повышение *p-цистатина С* являлось предиктором развития и утяжеления ОПП, а также летальности. При этом значения AUC-ROC для *p-цистатина С* для прогнозирования исходов составляли 0,80 и 0,78 для летального исхода соответственно и у септических и несептических пациентов достоверно не различались.

Сделан вывод, что «сепсис как таковой не влияет на уровень цистатина С. Креатинин в данное время является доминирующим маркером, который используется интенсивистами всего мира. Однако, поскольку при развитии сепсиса креатинин может снижаться, он должен применяться с осторожностью. Поскольку цистатин С не подвержен влиянию различных ренальных факторов, которые влияют на креатинин, цистатин С как *on-line* маркер СКФ может иметь преимущество по сравнению с креатинином» [77].

В более позднем исследовании наблюдали 113 септических пациентов с ОПП, 49 — с сепсисом без ОПП. При поступлении, в первый, третий и седьмой день *s-цистатин С* у пациентов с С-ОПП был значительно выше, чем у пациентов с сепсисом без ОПП. Из всех проверенных показателей

Таблица 8
Уровни р-цистатина С (мг/л), СРБ (мг/л) и креатинина (микромоль/л) при сепсисе и С-ОПП [77]

	Без ОПП и сепсиса	Без ОПП + сепсис	ОПП без сепсиса	С-ОПП
р-цистатин С				
При поступлении	0,72	0,80	1,21	1,36
Через 7 дней	0,73	0,95	1,47	1,99
Пиковые значения	0,79	1,02	1,43	2,25
СРБ				
При поступлении	53	221	Нет данных	Нет данных
Через 7 дней	72	161	84	205
Пиковые значения	130	272	124	277
Креатинин				
При поступлении	79	83	115	121
Через 7 дней	68	72	145	137
Пиковые значения	81	85	151	164

Таблица 9
Уровни ренальных показателей у септических пациентов при поступлении [77]

	Без ОПП (n = 49)	с ОПП (n = 113)
Креатинин, мг/дл	0,99 ± 1,90	2,3 ± 1,9
СКФ, мл/мин./1,73 м ²	120,6 ± 43,4	44,0 ± 25,0
s-цистатин С, мг/л	0,7 ± 0,3	1,9 ± 1,3

Таблица 10
Уровни s-цистатина С и СРБ ренальных показателей у пациентов с С-ОПП при улучшении/ухудшении течения ОПП [77]

При поступлении:	Улучшение (n = 34)	Без улучшения (n = 49)
Креатинин, мг/дл	2,0 ± 1,8	2,6 ± 2,3
СКФ, мл/мин./1,73 м ²	50,7 ± 20,0	44,6 ± 35,0
СРБ, мг/л	17,4 ± 11,7	17,2 ± 13,1
s-цистатин С, мг/л	1,3 ± 0,7	2,1 ± 1,5

Таблица 11
Уровни цистатина С в моче и плазме (мг/л) при поступлении пациентов с ОПП и без ОПП [79]

	Сепсис (n = 81)	Без сепсиса (n = 363)	ОПП (n = 125)	Без ОПП (n = 319)
u-Цис С	2,45	0,08	0,45	0,07
p-Цис С	0,98	0,81	1,26	0,76
u-Кр, ммоль/л	7,00	4,70	7,40	4,60
p-Кр, ммоль/л	0,09	0,09	0,14	0,08
30-дневная смертность	12 (15%)	52 (14%)	24 (19%)	40 (13%)
ОПП	30 (37%)	95 (26%)	125 (100%)	0
Сепсис	81 (100%)	0	30 (24%)	51 (16%)

Таблица 12
Уровни u-цистатина С при С-ОПП [80]

	Контроль	С-ОПП	Хроническая гипертензия	СД2
u-Цис С (мг/л)	0,06 (0,04–0,09)	0,91 (0,28–3,25)	0,05 (0,03–0,09)	0,06 (0,04–0,08)
u-Цис С/u-Кр (мг/моль)	6,5 (5,3–7,8)	309,6 (123,1–1010,8)	6,9 (5,4–9,1)	6,2 (5,0–8,2)

только s-цистатин С, повышенный при поступлении, предсказывал развитие ОПП у септических пациентов, исходно его не имевших, ОР — 19,30 (2,58–144,50). Авторы заключили, что «у септических пациентов повышенные при поступлении уровни s-цистатина С могут быть связаны с высоким риском развития ОПП» [78].

u-цистатин С при сепсисе.

В специальном исследовании у 444 пациентов, поступивших в ОРИТ по разным показаниям, измеряли u-цистатин С, р-цистатин С и креатинин. 18% пациентов имели сепсис, 45% — ОПП. 14% пациентов умерли в течение 30 дней. Значения AUC ROC для u-цистатина С составляли: для диагностики сепсиса — 0,80 (0,74–0,87); для диагностики ОПП — 0,70 (0,64–0,75); для предсказания 30-дневной смертности — 0,64 (0,56–0,72). После необходимых поправок u-цистатин С оказался независимо связанным: с сепсисом, ОР — 3,43 (2,46–4,78); с ОПП: ОР — 1,49 (1,4–1,95); с 30-дневной смертностью: ОР — 1,60. Существенно, что уровни u-цистатина С при сепсисе или при ОПП были в повышены в разной степени, табл. 11.

Авторы заключили, что «u-цистатин С независимо от других показателей связан с сепсисом, с ОПП и с 30-дневной смертностью» [79].

В недавнем предварительном исследовании u-цистатин С и u-креатинин одновременно измеряли у пациентов с С-ОПП (n = 33), хронической гипертензией (n = 43) и сахарным диабетом второго типа (СД2; n = 41), табл. 12.

Таким образом, при С-ОПП u-цистатин С был повышен в 15 раз, а соотношение u-Цис С / u-Кр — в 44 раза [80]. Напомним, что первичной мишенью ренального повреждения при развитии С-ОНН являются именно канальцы, а u-цистатин С — маркер именно тубулярной дисфункции.

Параллельное измерение цистатина С и NGAL в сыворотке и в моче. Наблюдались 11 педиатрических пациентов с сепсисом, контроль (n = 10). В течение 48 часов после поступления измеряли NGAL и цистатин С в сыворотке и моче, табл. 13.

Уровни sNGAL у пациентов с С-ОПП и с сепсисом без ОПП достоверно не отличались. Однако

Медиана	С-ОПП	Сепсис без ОПП
uNGAL, нг/дл	300,8 (15,050–5,952)	26,59 (11,5–543,6)
sNGAL, нг/дл	169,7 (101,9–532,5)	237,9 (55,81–641,9)
uCysC, мг/дл	0,4 (0,04–2,90)	0,04 (0,04–0,38)
sCysC, мг/дл	1,27 (0,80–2,12)	0,56 (0,38–0,99)

у пациентов с С-ОПП уровни uNGAL, s-цистатина С и u-цистатина С были достоверно повышены и, согласно авторам, «могут быть хорошими маркерами и предикторами С-ОПП» [81].

В другом исследовании наблюдались 112 пациентов, имевших сепсис без ОПП (n = 57) и С-ОПП (n = 55). В плазме и моче измерялись NGAL и цистатин С при поступлении, при постановке диагноза и за 24 часа до его постановки. Показано наличие у данных маркеров диагностических и предиктивных характеристик по отношению к риску развития и тяжести ОПП при сепсисе. Значения AUC ROC для диагностики ОПП при поступлении с сепсисом составляли: для pNGAL — 0,823; uNGAL — 0,855; p-цистатина С — 0,795; u-цистатина С — 0,772. Значения AUC ROC для предсказания ОПП за 24 часа до постановки диагноза составляли: для pNGAL — 0,83; uNGAL — 0,879; для p-цистатина С — 0,737; для u-цистатина С — 0,741. Авторы полагают, что «NGAL и цистатин С плазмы могут использоваться как диагностические и предиктивные биомаркеры ОПП у пациентов с сепсисом» [82].

В целом сепсис как таковой практически не влияет на уровни цистатина С в крови, и поэтому они остаточной адекватно отражают тяжесть гломерулярной дисфункции. Быстрое повышение при сепсисе уровней цистатина С в моче может свидетельствовать о раннем развитии тубулярной дисфункции еще до того, как диагноз ОПП может быть поставлен на основании критериев RIFLE и AKIN.

Влияет ли ОПП на диагностические характеристики маркеров сепсиса: СРБ

Что отражает СРБ: тяжесть воспаления или тяжесть ОПП? Развитие системного воспаления играет ключевую роль в развитии ОПП, а СРБ — в развитии воспаления [83–85]. Еще в 2003 году было показано, что когда СРБ повышается, ренальная функция снижается и это ведет к ХБП. А если СРБ повышается сильнее, наступает ТСРЗ [83]. СРБ — маркер воспаления, широко применяемый в ОРИТ. Его повышение отражает воспаление как свя-

занное с инфекциями, так и «стерильное». В высокочувствительном (вч) диапазоне измерений (от 0,05 до 10 мг/л) СРБ отражает т.н. вялотекущий воспалительный процесс, протекающий, например, в стенках коронарных сосудов и связанный с развитием атеросклероза. При этом вчСРБ является предиктором острых коронарных событий у практически здоровых лиц. В острофазном диапазоне (от 10 мг/л) СРБ отражает тяжесть системного воспаления при различных патологических процессах, в частности, при сепсисе [86].

СРБ пентамерный → СРБ мономерный. СРБ может находиться в двух изоформах (конформациях): пентамерной — п-СРБ (из пяти одинаковых субъединиц) и мономерной (из одной субъединицы) — м-СРБ.

Пентамерный СРБ. При начале воспаления синтез СРБ индуцируют провоспалительные цитокины, в основном ИЛ-6 и в меньшей степени интерлейкин 1β (IL-1β) и ФНО-α. п-СРБ синтезируется преимущественно в гепатоцитах, откуда секретируется в циркуляцию. Также п-СРБ синтезируется в гладкомышечных клетках, макрофагах, лимфоцитах, в клетках нейронов, в респираторном эпителии, эндотелии, в адипоцитах и эпителиальных клетках почечных канальцев. Сначала в эндоплазматическом ретикулуме клеток этих типов синтезируются мономеры, которые затем ассоциируют в пентамеры. При отсутствии воспаления п-СРБ конститутивно и медленно секретируется из эндоплазматического ретикулума в циркуляцию; при развитии системного воспаления синтез и секреция идут быстро. При воспалении уровни п-СРБ, составляющие у здоровых лиц менее 1 мг/л, за 24–72 часа могут возрасти в тысячу раз. Катаболизируется п-СРБ в гепатоцитах, время полужизни в крови — 19–24 часа вне зависимости от тяжести воспаления

и уровней в циркуляции [87–89].

Функции п-СРБ — противовоспалительные. Исходно п-СРБ имеет противовоспалительные активности, направленные на распознавание и удаление инфицирующих агентов (индукция фагоцитоза, активация комплемента по классическому пути, стимулирование апоптоза и др.). После узнавания лигандов (РАМР или DAMP) п-СРБ необратимо диссоциирует в м-СРБ. Это ведет к переходу противовоспалительной формы п-СРБ в провоспалительную м-СРБ. Происходит это в некротизированных и ишемических клетках, в апоптотических клетках, на мембранах активированных клеток (тромбоцитов, моноцитов и эндотелиальных клеток).

Функции м-СРБ — провоспалительные. Диссоциация СРБ на мономеры приводит к амплификации (усилению) провоспалительных механизмов клетки и адресной локализации их действия в конкретных поврежденных тканях. Например, при атеросклерозе, при развитии ишемии и снижении реперфузии; при отторжении трансплантата м-СРБ стимулирует хемотаксис, привлекает циркулирующие лейкоциты в конкретные зоны воспаления и может задерживать апоптоз. При этом пентамерный и мономерный СРБ могут действовать в противоположных направлениях, ингибируя или индуцируя синтез NO соответственно [87]. В целом диссоциация пентамерного СРБ в мономерный усиливает воспаление и адресно локализует его в патологически измененных тканях [88, 89].

Применяемые сейчас тесты на СРБ не отличают противовоспалительный п-СРБ от провоспалительного м-СРБ. Использование тестов, специфически измеряющих уровни как п-СРБ, так и м-СРБ, обещает привести к новым открытиям и новым диагностическим возможностям. Первое сообщение о разработке коммерческого ИФА теста на м-СРБ уже появилось [90].

При воспалении высокий СРБ приводит к ренальной патологии, и почки начинают сами синтезировать м-СРБ. Еще ранние исследования показали, что высокие уровни СРБ, исходно повышенные по причинам, не связанным с ренальной патологией, стимулируют воспаление в почках. Так, у трансгенных мышей, синтезирующих повышенные уровни СРБ, тяжесть экспериментальной ренальной патологии была выше, чем у мышей, не имевших высокого СРБ. Более того, у мышей, сверхсинтезирующих СРБ, ренальное воспаление было более тяжелым и характеризовалось значительным повышением количества тубуло-интерстициальных Т-клеток и макрофагов, содержащих повышенные количества провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. В целом у таких мышей во всех типах ренальных клеток, особенно в эпителиальных клетках канальцев, повышенные уровни СРБ были связаны с ранним развитием обструктивной нефропатии, воспалением и фиброзом. И более того, у таких мышей, в отличие от нормальных, в почках обнаруживался СРБ. Авторы заключили, что «СРБ является медиатором ренального воспаления и фиброза» [91]. Впоследствии этому было получено серьезное подтверждение. Известно, что ишемическое нарушение ренальной реперфузии (ИНРР) — частая причина ОПП, развивающегося при гипотензии, после кардиохирургии и неизбежное при трансплантации почки. Показано, что у трансгенных мышей, уже имевших экспериментальное билатеральное ИНРР, искусственное повышение СРБ обостряло ИНРР [92]. Далее оказалось, что после того как повышенный СРБ вызывает повреждение почек, они начинают синтезировать его сами. При использовании *in vitro* культуры ренальных тубулярных эпителиальных клеток было обнаружено, что после стимуляции ИЛ-6 они начинают секретировать СРБ (показано с помощью ПЦР, моноклональных антител и иммуногистохимии). Аналогичные результаты были получены и *in vivo* с применением образцов ренальных трансплантатов, которые подверглись острому отторжению [93].

ОПП: именно м-СРБ повреждает канальцы. Как оказалось, ренальный синтез м-СРБ обостряет ОПП из-за

того, что м-СРБ ингибирует регенерацию некротизированных тубулярных эпителиальных клеток. При этом м-СРБ непосредственно взаимодействует с тубулярными эпителиальными клетками и повреждает их [94]. При исследовании биопсии диабетических пациентов с применением иммуногистохимии и антител, связывающихся преимущественно с м-СРБ, было показано, что интенсивность специфического для м-СРБ сигнала окрашивания обнаруживается в цитоплазме канальцев, но не в клубочках, сосудах и интерстиции. В нормальных ренальных тканях м-СРБ не определялся. Связи между уровнями канальцевой мРНК, кодирующей м-СРБ, и протеинурией обнаружено не было. В целом была показана связь между интенсивностью иммуногистохимического сигнала, специфического для м-СРБ, снижением ренальной функции и возрастающей тяжестью тубулярных повреждений [95].

Таким образом, повышение СРБ — один из механизмов инициации и утяжеления ОПП. Какое значение может иметь измерение СРБ при ОПП и при С-ОПП? Какая доля такого повышения СРБ будет отражать тяжесть сепсиса, а какая, синтезируемая в почках, — тяжесть ОПП? Ответа пока нет. Но в любом случае, чем выше СРБ, тем тяжелее С-ОПП, тем хуже прогноз.

Как ОПП влияет на диагностические характеристики ПКТ?

Чем тяжелее ХБП, тем выше ПКТ. ПКТ — самый широко применяемый маркер для диагностики и мониторинга сепсиса [96]. Однако еще в ранних исследованиях было замечено, что у пациентов с начальными стадиями ХБП уровни ПКТ повышаются при отсутствии инфекции. Было высказано предположение, что причина этого — или падение клиренса ПКТ из-за ренальной дисфункции, или повышение продукции из-за уремии, активирующей синтез провоспалительных цитокинов, а затем и ПКТ [97]. Позднее было показано, что у несептических пациентов с уремией, назначаемых на гемодиализ, время полужизни ПКТ при клиренсе креатинина более 87 мл/мин. составляло 28,9 часа, при клиренсе менее 30 мл/мин. — 33 часа, что, естественно,

приводило к повышению уровней ПКТ [98]. Затем обнаружилось, что у пациентов с ХБП, не имевших инфекций, уровни ПКТ перед началом ренальной заместительной терапии составляли $1,82 \pm 0,39$ нг/мл против менее 0,1 нг/мл у здоровых лиц. В среднем 36% пациентов с ХБП без инфекций имели ПКТ более 0,5 нг/мл, но 36–100% инфицированных пациентов также имели ПКТ выше 0,5 нг/мл [99].

В целом сравнение результатов различных исследований влияния тяжести ренальных патологий на уровни ПКТ у инфицированных и неинфицированных пациентов весьма затруднительно, поскольку различные авторы пользуются разными критериями тяжести ХБП и ОПП. Тем не менее в 2013 году был опубликован мета-анализ семи исследований, включавших наблюдение 803 пациентов с ХПН; ПКТ был измерен у 803 лиц, СРБ — у 492. Анализ показал, что для диагностики сепсиса при ХБП обобщенные значения чувствительности ПКТ составляли 0,73 (0,54–0,86), специфичности — 0,88 (0,79–0,93); для СРБ — 0,78 (0,52–0,92) и 0,84 (0,52–0,96) соответственно, табл. 14.

Уровни ПКТ положительно коррелировали с повышением стадии ХБП, перитонеальным диализом, ССЗ и олигоурией. Авторы пришли к заключению, что «для диагностики бактериальных инфекций при ренальной недостаточности ПКТ — маркер, скорее, специфический, чем чувствительный» [100].

В дальнейшем предиктивные характеристики ПКТ изучались при наблюдении 541 пациента с ХБП разной степени тяжести (стадии 1–5) [101]. Все пациенты были разделены на две группы: имевшие ХБП стадий 1–4 и ХБП пятой стадии. Обе группы были разделены на три подгруппы: без инфекций, с локальной инфекцией и с сепсисом. Обнаружилось, что исходные уровни ПКТ в группах с ХБП 1–4-й стадии возрастали с повышением тяжести ренальной патологии. При этом ПКТ предсказывал сепсис с AUC ROC — 0,956, но не предсказывал наличие локальной инфекции, табл. 15.

В группе с пятой стадией ХБП локальную инфекцию предсказывали и ПКТ (AUC ROC — 0,715), и СРБ

(AUC ROC — 0,780). Сепсис в этой группе предсказывал только ПКТ (AUC ROC — 0,823), но не СРБ, табл. 16.

СКФ снижается — ПКТ повышается. В специальном исследовании наблюдали 493 пациента. Было обнаружено, что со снижением СКФ уровни СРБ и ПКТ повышаются при отсутствии инфекции, табл. 17.

У неинфицированных пациентов уровни СРБ не коррелировали с СКФ, но при инфекции зависели от того, была ли инфекция локальной и был ли сепсис тяжелым. Наилучший пограничный уровень СРБ для выявления инфекции у пациентов с ренальными нарушениями (при СКФ менее 60 мл/мин./1,72 м²) составлял 3,08 мг/дл, для ПКТ — 1,1 нг/мл. Для пациентов с нормальной почечной функцией лучший пограничный уровень для диагностики инфекции у СРБ был 2,49 мг/дл, у ПКТ — 0,08 нг/мл [102].

В более позднем исследовании наблюдались 473 пациента, имевших СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м². Подтвердилось, что при отсутствии инфекций снижение СКФ повышает ПКТ. Для выявления бактериемии у пациентов с ренальными патологиями были получены следующие диагностические характеристики ПКТ, табл. 18.

Авторы заключили, что «у пациентов с нарушенной ренальной функцией использование только одного пограничного уровня ПКТ не является надежным, чувствительным или специфическим предиктором бактериальной инфекции. Возможно, следует использовать два пограничных уровня: 1) 0,5 нг/мл, ниже которого инфекция маловероятна (чувствительность 0,80) и 2) 3,2 нг/мл, выше которого инфекция весьма вероятна (специфичность 0,75)» [103].

Весьма показательными оказались результаты наблюдения пациентов с ТСРЗ и бактериальной инфекцией, находившихся на антибиотикотерапии (группа и-ТСРЗ; n = 21), и пациентов на гемодиализе, не имевших признаков инфекций (контрольная группа к-ТСРЗ, n = 20). Уровни ПКТ составляли: при и-ТСРЗ — 2,95 ± 3,67 нг/мл против 0,50 ± 0,49 при к-ТСРЗ. Однако при этом концентрации ПКТ с тяжестью инфекции не коррелировали, табл. 19.

таблица 14
Чувствительность и специфичность пограничных уровней ПКТ для диагностики сепсиса при ХБП [100]

Пограничный уровень (нг/мл)	Чувствительность	Специфичность
Выше 0,5	0,68 (0,31–0,91)	0,94 (0,78–0,99)
Ниже 0,5	0,53 (0,39–0,66)	0,91 (0,84–0,95)
Равен 0,5	0,62 (0,48–0,99)	0,94 (0,84–0,95)
Перитонеальный диализ	0,53 (0,39–0,66)	0,91 (0,84–0,95)

Таблица 15
Уровни ПКТ (нг/мл) и СРБ при (мг/л) при ХБП 1–4-й стадии [101]

	Без инфекции	Локальная инфекция	Сепсис
ПКТ	0,060 (0,027; 0,127)	0,077 (0,049; 0,206)	4,280 (3,280; 9,010)
СРБ	7,0 (4,9; 7,2)	15,4 (6,7; 49,5)	150,6 (42,8; 185,3)

Таблица 16
Уровни ПКТ (нг/мл) и СРБ (мг/л) при ХБП 5-й стадии [101]

	Без инфекции	Локальная инфекция	Сепсис
ПКТ	0,13 (0,64; 0,571)	0,652 (0,317; 1,70)	6,290 (1,745; 32,653)
СРБ	6,8 (4,0; 8,0)	27,0 (7,7; 75,0)	46,1 (9,0; 171,0)

Таблица 17
Уровни СРБ и ПКТ (нг/мл) при снижении СКФ (мл/мин./1,73 м²) у неинфицированных и инфицированных пациентов [102]

	СРБ, мг/дл		ПКТ, нг/мл	
	Без инфекции	С инфекцией	Без инфекции	С инфекцией
СКФ ≥60	2,38 (8,46)	8,42 (10,82)	0,05 (0,13)	0,45 (4,21)
СКФ <60	0,83 (2,48)	12,08 (20,02)	0,25 (0,53)	4,76 (32,37)
СКФ ≥90	2,38 (5,36)	6,09 (10,36)	0,05 (0,10)	0,21 (1,98)
60 ≤ СКФ < 90	2,55 (11,45)	11,06 (16,52)	0,07 (0,20)	1,28 (20,37)
30 ≤ СКФ < 60	0,96 (2,37)	12,19 (16,46)	0,09 (0,22)	2,88 (19,80)
15 ≤ СКФ < 30	0,75 (2,28)	19,86 (21,69)	0,17 (0,42)	3,22 (77,22)
Без РЗТ*	0,62 (2,65)	18,82 (16,54)	0,25 (0,53)	14,44 (65,76)
ГД*	1,89 (3,53)	10,19 (22,12)	0,55 (0,80)	7,37 (36,34)
ПД*	0,40 (1,33)	3,30 (9,78)	0,40 (0,45)	1,31 (10,74)

Примечание: * — РЗТ — ренальная заместительная терапия; ГД — гемодиализ, ПД — перитонеальный диализ. Уровни маркеров — медиана (интерквартильный диапазон).

Таблица 18
Пограничные уровни ПКТ для диагностики бактериемии при СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м² [103]

Пограничный уровень (нг/мл)	Чувствительность	Специфичность
0,5	0,89	0,35
1,5	0,79	0,59
2,0	0,73	0,65
3,2	0,70	0,75

Таблица 19
Уровни ПКТ (нг/мл) и СРБ (мг/дл) при ТСРЗ [104]

	к-ТСРЗ	и-ТСРЗ
ПКТ	0,50 ± 0,49	2,95 ± 3,67
СРБ	0,32 ± 0,51	10,89 ± 8,66
Креатинин, мг/дл	10,60 ± 2,00	6,40 ± 3,60

Таблица 20
Оптимальные значения cut-off ПКТ для диагностики сепсиса при ОПП разной тяжести [105]

ОПП, тяжесть	ПКТ, нг/мл,	Чувствительность, %	Специфичность, %
Без ОПП	0,28	90,0	88,7
Стадия Risk	0,42	95,0	64,8
Стадия Injury	0,57	96,4	77,2
Стадия Failure	7,13 (!)	65,6	91,7

Таблица 21
Пограничные уровни ПКТ для диагностики сепсиса при ОПП, диагностируемой с помощью NGAL, цистатина С и СКФ [106]

Критерий ОПП		AUC	ПКТ, нг/мл	Чувствительность	Специфичность
NGAL	Без ОПП	0,67	0,85	0,68	0,58
	ОПП	0,72	2,01	0,57	0,81
Цис С	Без ОПП	0,67	0,85	0,42	0,83
	ОПП	0,82	0,94	0,69	0,79
СКФ	Без ОПП	0,69	0,86	0,45	0,85
	ОПП	0,81	1,14	0,69	0,79

Таблица 22
Уровни ПКТ при поступлении в ОРИТ и риск развития ОПП [107]

ПКТ, нг/мл	Количество пациентов (n)	ОПП, n / %
Менее 0,5	882	47 / 5,3
0,5 < ПКТ ≤ 2	233	36 / 15,5
2 < ПКТ ≤ 10	132	37 / 28,0
ПКТ более 10	114	79 / 69,3

Авторы сделали вывод, что «при ТСПЗ оптимальным пограничным уровнем ПКТ для выявления сепсиса является 0,75 нг/мл, а не используемый ныне 0,5 нг/мл. При cut-off 0,75 нг/мл чувствительность для диагностики инфекции составляла 76,2%, специфичность — 80,0%; для диагностики ССВО: чувствительность — 100%, специфичность — 60,6». И в целом «пограничный уровень s-ПКТ, составляющий 0,75 нг/мл, является подходящим индикатором инфекции у пациентов с ТСПЗ» [104].

Чем выше тяжесть ОПП, тем выше пограничный уровень ПКТ для диагностики сепсиса. В специальном исследовании 393 критических пациента были разделены на группы без ОПП и с ОПП. Тяжесть ОПП определялась согласно критериям RIFLE (Risk, Injury, Failure). Затем пациенты каждой группы были классифицированы как септические и несептические. ПКТ измеряли при поступлении. Самые высокие уровни ПКТ были при С-ОПП, табл. 20.

Значения AUC ROC для выявления сепсиса при указанных пограничных уровнях ПКТ составляли: без ОПП — 0,958; в группе R — 0,888; I — 0,917; F — 0,857 [105].

Позднее в аналогичном исследовании наблюдался 91 критический пациент, имевший по крайней мере один признак ССВО. Наличие ОПП диагностировали согласно пограничным уровням бимаркеров: sNGAL ≥ 150 нг/мл; s-цистатина С ≥ 0,98 мг/л и значения СКФ < 60 мл/мин (креатинин). Показано: уровни ПКТ возрастают как у пациентов без ОПП, так и у пациентов с ОПП и инфекцией, табл. 21.

Авторы заключили, что для «диагностики сепсиса при ОПП с помощью ПКТ необходимо использовать различные пограничные уровни в зависимости от того, с помощью какого маркера диагностируется ОПП» [106].

Высокий ПКТ при поступлении — предиктор ОПП. В специальном исследовании наблюдался 1361 пациент,

поступивший с симптомами инфекций. Через три дня количество случаев ОПП составило 14,6%. Высокий ПКТ при поступлении оказался связанным с развитием ОПП, табл. 22.

В целом чем выше ПКТ при поступлении, тем выше риск развития ОПП. При этом высокие исходные уровни ПКТ коррелировали с высокими сывороточной мочевиной, креатинином и цистатином С. У пациентов с признаками инфекции при пограничном уровне 1,575 нг/мл ПКТ имел самую высокую предиктивную способность по отношению к развитию ОПП, чувствительность составляла 61,7%, специфичность — 84,6%. Авторы заключили: «у пациентов с симптомами инфекций ПКТ при поступлении может использоваться как предиктивный маркер развития ОПП, индуцируемого сепсисом» [107].

Недавнее исследование подтвердило это положение. У 201 пациента, при поступлении в ОРИТ не имевшего ни ХБП, ни ОПП, измерялся ПКТ. Через семь дней количество случаев развившегося ОПП составило 36,8%. Показано, что ПКТ выше 10 нг/мл — предиктор развития ОПП у несептических пациентов, ОР — 4,430 (1,464–13,399), но он не является независимым предиктором развития ОПП у септических пациентов. Авторы заключили: «ПКТ, повышенный при поступлении несептических пациентов, выявляет лиц с повышенным риском развития ОПП» [108].

ПКТ — предиктор развития ОПП при остром панкреатите. У пациентов с острым панкреатитом уровни ПКТ весьма высокие и связаны с тяжестью патологии и ее исходами. Полагается, что это может быть вызвано транслокацией ЛПС или других компонентов бактерий из кишечника в циркуляцию [109]. В специальном исследовании наблюдались 305 пациентов, поступивших с острым панкреатитом. В течение трех дней ОПП было диагностировано у 17% пациентов. Из них у 71% пациентов тяжесть ОПП соответствовала уровню R, у 9% — уровню I и у 10% — уровню F. В течение 28 дней 33 пациента выжили, 19 — скончались.

По сравнению с пациентами без ОПП у лиц с ОПП уровни ПКТ были повышены в 100 (!) раз, уровни СРБ — в 2,0 раза, уровни ИЛ-6 — в 3,5 раза. Авторы полагают, что «у пациентов с острым панкреатитом ПКТ является предиктором развития ОПП, который также может применяться для динамического прогнозирования течения ОПП» [110].

ПКТ — предиктор развития ОПП при чрезкожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Контрастные вещества, применяемые для визуализации сосудов при ЧКВ, обладают нефротоксичностью, что часто приводит к индуцированному контрастным веществом ОПП (ИКВ-ОПП). В исследовании наблюдалось 814 пациентов, перенесших ОКС и неотложное ЧКВ, у 11,8% из них развилось ИКВ-ОПП. Уровни ПКТ у таких пациентов составляли: с ИКВ-ОПП — 0,11 (0,056–0,495) нг/мл против 0,04 (0,020–0,078) без ИКВ-ОПП; уровни в СРБ — $8,8 \pm 3,3$ против $6,7 \pm 3,8$ мг/л соответственно. При пограничном уровне ПКТ 0,065 нг/мл значение AUC ROC для предсказания ИКВ-ОПП составляло 0,779 (0,730–0,828), чувствительность — 72%; специфичность — 70%. Авторы заключили, что «у пациентов с ОКС, назначаемых на неотложное ЧКВ, измерение ПКТ может идентифицировать лиц, имеющих высокий риск развития ИКВ-ОПП» [111].

ПКТ — предиктор ОПП при аортокоронарном шунтировании (АКШ). Результаты недавнего исследования, в котором наблюдались 122 пациента, перенесших АКШ и затем сепсис или септический шок, были опубликованы под названием «Прокальцитонин не может использоваться как маркер инфекции у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек». Оказалось, что у пациентов с креатинином выше 2 мг/дл уровни ПКТ (медиана) были сходными как у инфицированных пациентов, так и у неинфицированных. Только когда креатинин был ниже 2 мг/дл, уровни ПКТ у пациентов с инфекцией были выше, чем у неинфицированных. Авторы полагают, что «при ОПП повышенные уровни креатинина выше 2 мг/дл „компрометируют“

диагностические значения ПКТ как биомаркера инфекции». Подчеркивается, что «хотя антибиотикотерапия, назначаемая кардиохирургическим пациентам и рекомендуемая при ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл является надежной и снижает послеоперационные затраты, такая антибиотикотерапия не должна проводиться при креатинине ≥ 2 мг/дл» [112].

В целом при ОПП уровни ПКТ повышаются без инфекции, как предполагается, из-за снижения клиренса. При отсутствии при поступлении признаков сепсиса повышенный ПКТ отражает риск развития ОПП. При С-ОПП ПКТ отражает суммарную тяжесть ОПП и сепсиса.

Как ренальные патологии влияют на диагностические характеристики пресепсина?

Пресепсин (ПСП) — маркер сепсиса, открытый в 2005 году. Это белок крови, который, повышаясь при бактериальных инфекциях и микозах, является индикатором активации моноцитов и последующего фагоцитоза. ПСП начинает повышаться через 30–60 минут после начала инфекции и за 2–3 дня до манифестации клинических признаков инфекционного воспаления. При поступлении с подозрением на сепсис уровни ПСП прогнозируют развитие ПОН и неблагоприятные исходы; при мониторинге ПСП быстро и надежно отражает изменение тяжести инфекционного процесса, что позволяет оперативно принимать обоснованные клинические решения [113–118].

СКФ снижается — ПСП повышается. В относительно раннем исследовании было отмечено, что у пациентов с ОПП уровни ПСП повышаются при отсутствии признаков инфекции [119]. В дальнейшем в специальном исследовании измерения ПСП проводили у 71 несептического пациента с показателями СКФ (определенными согласно клиренсу инулина), которые составляли (мл/мл/1,73 м²): G1 = СКФ ≥ 90 ; G2 = 60–90; G3 = 30–60; G4 = 15–30; G5 ≥ 15 . Уровни ПСП (нг/мл, медиана) составляли: при G1 + G2—69,8 (60,8–85,9); при G3—107,0 (68,7–150,0); при G4—171,0 (117,0–200,0); при G5—251,0

(213,0–297,5); у пациентов на гемодиализе — 1160,0 (1070,0–1400,0). Авторы заключили, что при снижении СКФ и отсутствии инфекции уровни ПСП повышались в «несептическом» диапазоне ниже 400 пг/мл, («септический» диапазон ПСП выше 500 пг/мл). Но у гемодиализных пациентов уровни ПСП повышались в септическом диапазоне до значений, характерных для сепсиса и септического шока» [120].

ПСП при ОПП: для диагностики сепсиса нужны более высокие пограничные уровни. В специальном исследовании наблюдалось 247 критических пациентов, которые были разделены на группы: без ОПП — 112, с ОПП (критерии RIFLE) со стадией R, n = 50; I, n = 36; F, n = 42 и Loss + ESKD, n = 7. У септических пациентов групп R и I уровни ПСП были выше, чем у септических пациентов без ОПП, однако у несептических пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Failure) уровни ПСП были такими же, как у септических пациентов. Данные об уровнях ПСП у пациентов со стадиями Loss + ESKD см. в табл. 23.

Таблица 23
Уровни ПСП у несептических и септических пациентов при ОПП стадиях Loss и ESKD [121]

Пациент	Сепсис	ПСП (пг/мл)
1	–	2457
2	–	2134
3	–	19633
4	+	20000
5	+	3424
6	+	2450
7	+	2632

Для диагностики сепсиса значения AUC ROC у ПСП были следующими: без ОПП — 0,784 (0,683–0,860), при ОПП стадий R, I и F — 0,698. При пограничном уровне 670 пг/мл чувствительность составляла 70,3%, специфичность — 81,3%, при уровне 864 пг/мл — 71,4 и 63,8% соответственно. Авторы заключили, что «ПСП может быть надежным индикатором сепсиса не только у пациентов без ОПП, но и у пациентов с умеренно тяжелыми стадиями ОПП, но не может

Таблица 24
Пограничные уровни ПСП (пг/мл) для диагностики сепсиса у пациентов с ОПП, диагностируемом с помощью NGAL, цистатина С и СКФ [106]

Критерий ОПП		AUC	ПСП	Чувствительность	Специфичность
NGAL	Без ОПП	0,75	694	0,69	0,81
	С ОПП	0,83	828	0,81	0,71
Цис С	Без ОПП	0,77	684	0,63	0,88
	С ОПП	0,85	891	0,83	0,69
СКФ	Без ОПП	0,79	694	0,66	0,87
	С ОПП	0,84	891	0,86	0,62

быть надежным индикатором сепсиса у пациентов с последней стадией ОПП» [121].

В следующем исследовании наблюдался 91 пациент, поступивший с подозрением на сепсис, наличие ОПП диагностировали согласно пограничным уровням бимаркеров: sNGAL ≥ 150 нг/мл; s-цистатина С $\geq 0,98$ мг/л и значению СКФ < 60 мл/мин. (креатинин), табл. 24.

Авторы заключили, что «при ОПП повышение ПСП связано как с тяжестью инфекции, так и с тяжестью ренальной дисфункции, для диагностики сепсиса у пациентов без ОПП и с ОПП необходимы различные пограничные уровни ПСП» [106].

Приведет ли снижение тяжести ОПП к нормализации уровней ПСП?

После трансплантации почек повышенный ПСП снижается. Наблюдались 8 пациентов с ТСРЗ, не имевших признаков инфекций и находившихся на диализе, которым была проведена трансплантация почек. До наложения анестезии уровни ПСП составляли 1252 ± 451 пг/мл, ПКТ — $0,58 \pm 0,74$ нг/мл. После операции ПСП в течение первых трех дней снизился до 250 ± 30 пг/мл, у ПКТ достоверного снижения не наблюдалось. Эти данные еще раз подтверждают, что ренальная функция играет важную роль в метаболизме ПСП [122].

Повышение ПСП при осложненном циррозе печени может быть связано с развитием ОПП. Обычно 25–35% пациентов с циррозом печени поступают или уже с бактериальными инфекциями, или они развиваются после госпитализации. Это повышает риск развития сепсиса. Риск смерти таких пациентов в течение месяца достигает

30%, а в течение года — 63%. Смертность при септическом циррозе печени может достигать 70% [123]. Из наблюдаемых 108 пациентов с исходно неосложненным циррозом печени 50,9% имели компенсированный цирроз, 49,1% — декомпенсированный. При поступлении медианное значение ПСП во всей популяции составляло 440,4 пг/мл. При декомпенсированном циррозе уровни ПСП составляли $599,100 \pm 492,599$ против $287,5 \pm 130,5$ пг/мл при компенсированном. При поступлении с осложненным циррозом уровни ПСП составляли $1438,0 \pm 1247,2$ против $725,3 \pm 602,8$ с неосложненным. Существенно, что у пациентов, имевших при поступлении весьма высокие уровни ПСП $1827,3 \pm 1118,8$ пг/мл, развилось ОПП. У пациентов без развития ОПП уровень ПСП был $1048,7 \pm 1302,1$. Авторы заключили, что «при поступлении с неосложненным циррозом уровни ПСП повышены, при развитии осложнений эти уровни еще более повышаются, и дальнейшее их возрастание было связано с развитием ОПП, все случаи которого были фатальными [124].

Заключение

1. У 30–50% критических пациентов диагностируется сепсис или ОПП. Развитие сепсиса стимулирует развитие ОПП, а развитие ОПП стимулирует развитие сепсиса.
2. Септическое ОПП (С-ОПП) — синдром, одновременно соответствующий критериям сепсиса и критериям ОПП. Морбидность и летальность при С-ОПП выше, чем при сепсисе или при ОПП по отдельности.
3. Ранняя комплексная диагностика С-ОПП у критических пациентов является крайне актуальной.

4. Основной патофизиологический механизм развития ОПП при сепсисе: поступающая в почки токсичная септическая кровь, содержащая большое количество провоспалительных факторов, повреждает преимущественно канальцы и приводит к тубулярной дисфункции.
5. Основной патофизиологический механизм развития сепсиса при ОПП: наличие ОПП приводит к повреждению дистальных органов, а уремия — к дисфункции иммунной системы, что провоцирует развитие сепсиса.
6. Для диагностики развития и мониторинга С-ОПП должны проводиться параллельное измерение и мониторинг маркеров сепсиса и ренальной дисфункции.
7. Наличие сепсиса влияет на стандартные диагностические характеристики маркеров ОПП.
8. Креатинин повышается через 24–48 часа после начала развития тяжелой ренальной дисфункции, что делает невозможной своевременную диагностику и мониторинг С-ОПП.
9. NGAL может находиться в крови в гомодимерной изоформе, синтезируемой в нейтрофилах и других типах ренальных клеток. Он в большей степени является маркером воспаления, а не маркером ренальной дисфункции; его уровни при ОПП одновременно отражают как тяжесть воспаления, так и тяжесть ренального повреждения.
10. NGAL в моче преимущественно находится в мономерной изоформе, синтезируемой в почечных канальцах и его концентрация в моче отражает тубулярную дисфункцию. Однако при этом из инфильтровавшихся в почки макрофагов в мочу секреторируется также и «нейтрофильный» гомодимерный NGAL, отражающий воспаление.
11. Гетерогенность молекул NGAL и практическая невозможность в данный момент специфически измерять мономерный uNGAL, секреторируемый поврежденными канальцами, затрудняет исполь-

зование этого маркера для диагностики ОПП в гетерогенной популяции критически больных пациентов.

12. Диагностические характеристики р-цистатина С и s-цистатина С подвержены влиянию сепсиса в меньшей мере, чем характеристики креатинина и NGAL. u-Цистатин С весьма эффективный маркер, выявляющий ранние стадии развития тубулопатии, особенно при сепсисе. Резко повышенные при сепсисе уровни цистатина С в моче могут свидетельствовать о раннем развитии тубулярной дисфункции еще до того, как диагноз ОПП может быть поставлен на основании критериев RIFLE и AKIN.
13. Согласно текущим представлениям самая ранняя стадия развития С-ОПП — повреждение канальцев. Для диагностики и мониторинга С-ОПП рекомендуется использование маркеров тубулярной дисфункции.
14. Наличие ОПП влияет на стандартные диагностические характеристики маркеров сепсиса.
15. СРБ. Повышение СРБ — один из механизмов инициации и утяжеления ОПП. СРБ может находиться в пентамерной и мономерной изоформах. При системном воспалении канальцы сами начинают синтезировать мономерную форму СРБ, что повреждает их функцию. При сепсисе измерение СРБ отражает как тяжесть воспаления, так и риск развития ОПП. В данное время коммерческие тесты для специфического измерения мономерного СРБ отсутствуют.
16. ПКТ. Чем тяжелее ренальная дисфункция, тем выше уровни ПКТ у пациентов без сепсиса. Один из механизмов неинфекционного повышения ПКТ — снижение его клиренса при ренальных патологиях. При С-ОПП уровни ПКТ отражают как тяжесть сепсиса, так и тяжесть ренальной дисфункции.
17. Чем тяжелее ренальная дисфункция, тем более высокие пограничные уровни ПКТ должны применяться для диагностики сепсиса.

При поступлении пациентов без признаков инфекций высокие уровни ПКТ — предиктор ОПП.

18. ПСП. Чем тяжелее ренальная дисфункция, тем выше уровни ПСП у пациентов без сепсиса. Один из механизмов неинфекционного повышения ПСП — снижение его клиренса при ренальных патологиях. При поступлении пациентов без признаков инфекций высокие уровни ПСП — предиктор ОПП.
19. Чем более тяжелая ренальная дисфункция, тем более высокие пограничные уровни ПСП должны применяться для диагностики сепсиса.

Выводы

Для определения пограничных уровней септических маркеров, предназначенных для диагностики септического острого повреждения почек, необходимы рекомендации по их повышению в зависимости от степени тяжести ренальной дисфункции.

Автор считает приятной обязанностью сердечно поблагодарить О. И. Резникову (АО «ДИАКОН») за большую помощь, оказанную при работе над текстом.

Список литературы

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29 (7): 1303–1310
2. Wilhelms SB, Huss FR, Granath G et al. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting international classification of diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med*. 2010; 38 (6): 1442–1449.
3. Suarez A, Gilsanz F, Maseda E et al. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (17): 325.
4. 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 (8): 1411–23.
5. Bouchard J, Acharya A, Cerda J et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1324–31.
6. Singer M.; Deuschman, C.S.; Seymour M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801–810.
7. Bellomo R.; Kellum, J.A.; Ronco, C. et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017, 1–13.

8. Kellum, J.A.; Lameire, N. KDIGO AKI Guideline Work Group Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care* 2013, 17, 204.
9. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006, 34: 344–353.
10. Poukkanen M, Vaara ST, Pettila V et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013, 57: 863–872.
11. Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Sepsis: Clinical Characteristics and Outcomes. *J Invest Surg*. 2018, 25: 1–8.
12. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010; 77: 527–35.
13. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2: 431–439.
14. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 241–8.
15. Mertensson J, Bellomo R Pathophysiology of Septic Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2016, 187, 36–46.
16. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017, 43 (6): 816–828.
17. Nussbag C, Weigand MA, Zeiler M et al. Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18 (7), 1387.
18. Wang K, Xie S, Xiao K, et al. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2018, 24, 6937–47.
19. Prowle J.R Sepsis-Associated AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018, 13: 339–342.
20. Steven J. Skube, I Stephen A. et al. Acute Kidney Injury and Sepsis. *SURGICAL INFECTIONS*, 2018, 19.
21. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine*. 2004; 351: 159–69.
22. Le Dorze M, Legrand M, Payen D et al. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Current opinion in critical care*. 2009; 15: 503–8.
23. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014; 41: 3–11.
24. Ergin, B, Kapucu, A, Demirci-Tansel, C et al. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol Dial. Transplant*. 2015, 30, 169–177.
25. Bellomo R.; Kellum, J.A.; Ronco, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017, 1–13.
26. Verma SK, Molitoris BA: Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015; 35: 96–107.
27. Martensson J, Bell M, Oldner A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1333–1340.

28. Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N et al: Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16836–16841.
29. Mårtensson J, Glassford NJ, Jones S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin to hepcidin ratio as a biomarker of acute kidney injury in intensive care unit patients. *Minerva Anestesiol* 2015; 81: 1192–1200.
30. Zarbock, Gomez H Kellum JA Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20 (6): 588–595.
31. Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016 22: 546–553.
32. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H: Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 481–487.
33. Matejovic M, Chvojka J, Radej J et al. Sepsis and Acute Kidney Injury Are Bidirectional. *Contrib Nephrol*. 2011; 174: 78–88.
34. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int*. 2008; 74: 849–51.
35. Himmelfarb J, Le P, Klenzak J, et al. Impaired monocyte cytokine production in critically ill patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004; 66: 2354–60.
36. Sood MM, Shafer LA, Ho J et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care*. 2014; 29: 711–7.
37. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, et al. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1285–96.
38. Hartmann B, Czock D, Keller F. Renal Failure — Measuring the Glomerular Filtration Rate. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Sep; 107 (37): 647–55.
39. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008, 73: 1008–1016.
40. Devarajan P, Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury *Expert Opin Med Diag* 2008, 2, 4, 387–398.
41. Doi K, Yuen PS, Eisner C et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 1217–21.
42. Bragadottir, G.; Redfors, B.; Ricksten, et al. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury—true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care* 2013, 17, R108.
43. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al., 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 (6): 1012–24.
44. Peacock WF, Maisel A, Kim J et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med*. 2013; 125 (6): 82–93.
45. Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, et al. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care*. 2013; 17 (2): 211.
46. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem* 1995, 270: 22565–22570.
47. Meheus LA, Franssen LM, Raymackers JG, et al. Identification by microsequencing of lipopolysaccharide-induced proteins secreted by mouse macrophages. *J Immunol* 1993, 151: 1535–1547.
48. Han M, Li Y, Liu M, Cong B. Renal neutrophil gelatinase associated lipocalin expression in lipopolysaccharide induced acute kidney injury in the rat. *BMC Nephrol*. 2012. 13: 25.
49. Otto GP, Busch M, Sossdorf M et al. Impact of sepsis-associated cytokine storm on plasma NGAL during acute kidney injury in a model of polymicrobial sepsis. *Crit Care*. 2013 17: 419.
50. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaissner F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clinical Science*. 2018, 132909–923.
51. Choi JW, Fujii T, Fujii N. Diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an inflammatory biomarker for low-grade inflammation. *Biomedical Research* 2017; 28 (14): 6406–6411.
52. Flo TH, Smith KD, Sato S et al. 2004. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 432: 917–921.
53. Mertensson J, Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2014; 37: 304–310.
54. Wang B, Chen G, Zhang J et al., Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*, 2015; 44 (3): 234–8.
55. Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C et al. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflamm Res*. 2017; 66 (7): 611–619.
56. Otto GP, Hurtado-Oliveros J, Chung HY et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Primarily Related to Inflammation during Sepsis: A Translational Approach. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124429.
57. Chang W, Zhu S, Pan C et al. Predictive utilities of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in severe sepsis. *Clin Chim Acta*. 2018; 481: 200–206.
58. Katagiri D, Doi K, Matsubara T, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury *Journal of Critical Care*. 2013, 28, 564–570.
59. de Geus HR, Betjes MG, Schaick Rv et al. Plasma NGAL similarly predicts acute kidney injury in sepsis *Biomark Med*. 2013; 7 (3): 415–21.
60. Md Raib A, Mat Nor MB, Pickering JW. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin diagnosed acute kidney injury in patients with systemic inflammatory disease and sepsis. *Nephrology (Carlton)*. 2017; 22 (5): 412–419.
61. Fan H, Zhao Y, Zhu JH ET et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic patients with and without acute kidney injury. *Ren Fail*. 2014; 36 (9): 1399–1403.
62. Nga HS, Medeiros P, Menezes P et al. Sepsis and AKI in Clinical Emergency Room Patients: The Role of Urinary NGAL *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 413751.
63. Algethamy HM, Albeladi FI. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an excellent predictor of mortality in intensive care unit patients *Saudi Med J*. 2017 Jul; 38 (7): 706–71.
64. Patel ML, Sachan R, Shyam et al. Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2016: 9161–169.
65. da Rocha EP, Yokota LG, Sampaio BM et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Excellent Predictor of Acute Kidney Injury in Septic Elderly Patients. *Aging Dis*; 2018 1; 9 (2): 182–19.
66. Bagshaw S.M., Bennett M., Haase M et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010, 36: 452–461.
67. Vanmassenhove J, Glorieux G, Lameire N et al. Influence of severity of illness on neutrophil gelatinase-associated lipocalin performance as a marker of acute kidney injury: a prospective cohort study of patients with sepsis. *BMC Nephrology BMC Nephrol*. 2015; 16: 18.
68. Zhang A, Cai Y, Wang PF, et al. 1, Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2016, 20: 41.
69. Kim S, Kim HJ, Ahn HS, et al. Is Plasma NGAL a Predictive Biomarker for Acute Kidney Injury in Sepsis Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crit Care*. 2016; 33: 213–23.
70. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2011 57: 1752–1761.
71. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59: 246–255.
72. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62 (3): 595–603.
73. Ferguson TW Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24 (3): 295–300.
74. Okura T, Jotoku M, Irita J et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol*. 2010; 14 (6): 584–8.
75. Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V et al. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers. *Intern Med J*. 2012; 42 (5): 517–22.
76. Lertnawapan R, Bian A, Rho YH et al. Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21 (3): 279–87.
77. Mårtensson J, Martling CR, Oldner A et al. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (2): 576–81.
78. Leem AY et al. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. *Yonsei Med J* 2017; 58 (3): 604–612.
79. Nejat M, Pickering JW, Walker R.J., et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney

- injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (3): R85.
80. Szirmay B, Kustan P, Horvath-Szalai Z et al. Novel automated immune turbidimetric assay for routine urinary cystatin-C determinations. *Bioanalysis*, 2018 10 (5), 377–384.
 81. Di Nardo M, Ficarella A, Ricci Z et al. Impact of Severe Sepsis on Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children: An Observational Study. *Blood Purif*. 2013; 35 (1–3): 172–6.
 82. Dai X, Zeng Z, Fu C, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19: 223.
 83. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, et al. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63: 654–661.
 84. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 714–720.
 85. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, et al. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group: Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol*. 2015.
 86. Vashist SK, Venkatesh AG, Marion Schneider E et al. Bioanalytical advances in assays for C-reactive protein *Biotechnol Adv*. 2016; 34 (3): 272–90.
 87. R. Thiele, I J. Zeller, I H. Bannasch, I et al. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators of Inflammation Volume 2015, Article ID 372432*.
 88. Sproston NR and Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol*. 2018 9: 754.
 89. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1351.
 90. Zhang L, Li HY, Li W, et al. An ELISA Assay for Quantifying Monomeric C-Reactive Protein in Plasma. *Front Immunol*. 2018, 12; 9: 511.
 91. Li Zi, Chung AC, Zhou L, et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Lab Invest*. 2011; 91: 837–851.
 92. Pegues MA, McCrory MA, Zarjou A, et al. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Renal Physiol*. 2013, 304: F1358–F1365.
 93. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol*. 2003; 33 (1): 152–61.
 94. Lai W, Tang Y, Huang XR et al. C-reactive protein promotes acute kidney injury by impairing tubular epithelial cell regeneration via the CD32-Smad3-p27 dependent inhibition of CDK2/cyclin E mechanism. *Kidney Int*. 2016 90 (3): 610–626.
 95. Schwedler SB, Guderian F, Dammrich J et al. Tubular staining of modified C-reactive protein in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2300–2307, 2003.
 96. Gilbert DN. Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care. *Infect Dis Clin N Am* 31, 2017; 435–453.
 97. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H et al. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000; 26 Suppl 2: 212–6.
 98. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Inten Care Med* 2003; 29: 579–83.
 99. Contou D, d'Ythurbide G, Messika J et al. Description and predictive factors of infection in patients with chronic kidney disease admitted to the critical care unit *J infect*, 2014; 68 (2): 105–15.
 100. Lu XL, Xiao ZH, Yang M et al. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 122–129.
 101. Sun Y, Jiang L, Shao X. Predictive value of procalcitonin for diagnosis of infections in patients with chronic kidney disease: a comparison with traditional inflammatory markers C-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil percentage *Int Urol Nephrol*. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (12): 2205–2216.
 102. Park JH, Kim DH, Jang HR et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Critical Care* 2014 18: 640.
 103. El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, et al. Sensitivity and Specificity of Procalcitonin in Predicting Bacterial Infections in Patients With Renal Impairment. *Open Forum Infect Dis*. 2014; 21; 1 (2): ofu068.
 104. Lee WS, Kang DW, Back JH et al Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients *Korean J Intern Med*. 2015; 30 (2): 198–204.
 105. Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M, et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother*. 2015; 21 (4): 257–63.
 106. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 86 (2): 205–10.
 107. Nie X, Wu B, He Y et al. Serum procalcitonin predicts development of acute kidney injury in patients with suspected infection. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51 (8): 1655–1661.
 108. Jeeha R, Skinner DL, De Vasconcellos K et al., Serum procalcitonin levels predict acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)*, 2017 Oct 2.
 109. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 27: 239–243.
 110. Huang H-L, Nie X, Cai B, et al. Procalcitonin Levels Predict Acute Kidney Injury and Prognosis in Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *PLoS ONE*, 2013 8 (12).
 111. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M et al., Procalcitonin as an Early Predictor of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention *Angiology*, 2015, 1–7.
 112. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I et al. Procalcitonin Cannot Be Used as a Biomarker of Infection in Heart-Surgery Patients with Acute Kidney Injury. *J Crit Care*. 2016; 33: 233–9.
 113. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N et al. Presepsin (sCD 14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015; 450: 97–103.
 114. Liu Y, Hou JH, Li Q, et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Springerplus*. 2016; 5 (1): 2091.
 115. Wu CC, Lan HM, Han ST et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis *Ann Intensive Care*. 2017; 6; 7 (1): 91.
 116. Yang HS, Hur M, Yi A., et al. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0191486.
 117. Bellos I, Filrou M, Pergialiotis V et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018; 177 (5): 625–632.
 118. www.presepsintests.ru, сайт в Интернете.
 119. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD 14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011; 17: 764–9.
 120. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, et al. (2015) Clinical Impact of Kidney Function on Presepsin Levels. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129159.
 121. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiology BMC Anesthesiol*. 2014; Oct 4; 14: 88 14: 88.
 122. Saito J, Hashiba E, Kushikata T et al. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth*. 2016; 30 (1): 174–7.
 123. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol* 2014 Jun; 60 (6): 1310–24.
 124. Elefsiniotis I, Tsakiris SA, Barla G et al., Presepsin levels in cirrhotic patients with bacterial infections and/or portal hypertension-related bleeding, presenting with or without acute kidney injury. *Annals of Gastroenterology*. 2018. 31, 1–9.

