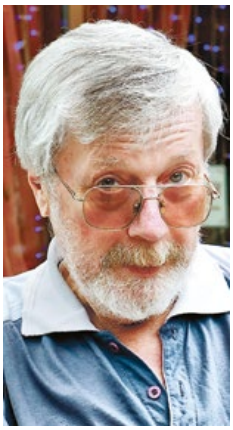
DOI: 10.33667/2078–5631–2019–3–22(397)-48–55



В.В. Вельков

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

Часть II

В.В. Вельков, к.б.н., директор по науке
АО «ДИАКОН», г. Пущино, 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 disfunction; 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 disfunction, and kidney markers reflect simultaneously severity of renal disfunction 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 disfunction in critical patients.

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

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 связанное с инфекциями, так и «стерильное». В высокочувствительном (ВЧ) диапазоне измерений (от 0,05 до 10 мг/л) СРБ отражает так называемый 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.

Пенатмерный 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 энодоплазматическом 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 — антивоспалительные. Исходно п-СРБ имеет антивоспалительные активности, направленные на распознавание и удаление инфицирующих агентов (индукция фагоцитоза, активация комплимента по классическому пути, стимулирование апопотоза и др.). После узнавания лигандов (PAMP или DAMP) п-СРБ необратимо диссоциирует в м-СРБ. Это ведет к переходу антивоспалительной формы п-СРБ в провоспалительную м-СРБ. Происходит это в некротизированных и ишемических клетках, в апоптозных 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 антивоспалительный 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 трансплантациях 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 транслантатов, 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

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 (пг/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).

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 ± 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 наблюдались 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 м^2. 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.

Таблица 18
Пограничные уровни ПКТ для диагностики бактериемии при СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м^2 [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

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 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

Авторы сделали вывод, что «при ТСРЗ 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 ТСРЗ» [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 C ≥ 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].

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]

		AUC	ПКТ, нг/мл	Чувствительность	Специфичность
Критерий ОПП					
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

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

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 специальным 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 вчСРБ — 8,8 ± 3,3 против 6,7 ± 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 ≥ 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 полагается, 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 индиктором 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 процеса, 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/мин./1,73 м^2): G1 = СКФ ≥ 90; G2 = 60–90; G3 = 30–60; G4 = 15–30; G5 ≥ 15. Уровни ПСП (пг/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 — 1 160,0 (1 070,0–1 400,0). 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 стадии 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 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 C ≥ 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 восемь пациентов с ТСРЗ, не имевших признаков инфекций и находившихся на диализе, которым была проведена трансплантация почек. До наложения анестезии уровни ПСП составляли 1 252 ± 451 пг/мл, ПКТ — 0,58 ± 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 ± 492,599 против 287,5 ± 130,5 пг/мл при компенсированном. При поступлении с осложненным циррозом уровни ПСП составляли 1438,0 ± 1247,2 против 725,3 ± 602,8 с неосложненным. Существенно, что у пациентов, имевших при поступлении весьма высокие уровни ПСП 1827,3 ± 1118,8 пг/мл, развилось ОПП. У пациентов без развития ОПП уровень ПСП был 1048,7 ± 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 в других типах неренальных 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 секретируется также и «нейтрофильный» гомодимерный NGAL, отражающий воспаление.
11. Гетерогенность молекул NGAL и практическая невозможность в данный момент специфически измерять мономерный uNGAL, секретируемый поврежденными канальцами, затрудняет использование 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, предназначаемых 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

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,1 J. Zeller,1 H. Bannasch,1 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. Procacitonin 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 pecentage 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.

Jeeha R, Skinner DL, De Vasconcellos K et al., 108. 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, Yarlioglues 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, Fitrou G, 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.presepsintets.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.

Для цитирования. Вельков В. В. Сепсис и острое повреждение почек — дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров. Часть II // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория».— 2019 — Т. 3.— 22(397).— С. 48–55.