



B. V. Вельков

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

Часть I

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 развилось 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 его патофизиологии и разработка методов его 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. Гемодилюция, возникающая у гипотензивных пациентов после массивной 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-альфа) [49]. В норме sNGAL синтезируется в костном мозге при миелопоэзе, а затем направляется в нейтрофильные гранулы, где и хранится до момента индукции и секреции. mPNC, 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 мочевыводящего тракта, но также индуцирует активацию иммунного ответа на инфекцию [52]. Исследования *in vitro* показали, что в условиях стресса ренальные эпителиальные клетки преимущественно секретируют мономерную форму,

неспособную 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 1 000 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 при-

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)

шли к заключению, что «у септических 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 ± 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 ± 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 пре-

диктор 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 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 терциями 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 терциям СРБ или баллам по шкале APACHE II. Во всех терциях 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 1 582 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

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

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 диагностики 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 р-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 гиперfiltrации 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-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].

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/утяжелении 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/ммоль)	6,5 (5,3–7,8)	309,6 (123,1–1010,8)	6,9 (5,4–9,1)	6,2 (5,0–8,2)

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 р-цистатина С, СРБ и креатинина, табл. 8, 9, 10.

В течение первой недели в группах с сепсисом без ОПП уровни р-цистатина С достоверно возрастали, а креатинина понижались. Однако динамики уровней р-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 р-цистатина С являлось предиктором развития и утяжеления ОПП, а также летальности. При этом значения AUC-ROC для р-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 intensivists всего мира. Однако, поскольку при развитии сепсиса креатинин может снижаться, он должен применяться с осторожностью.

Поскольку цистатин С не подвержен влиянию различных неренальных 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 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, p-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 α -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 у пациентов с С-ОПП уровни uNGAL, s-цистатина С и α -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; α -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 α -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 достаточно 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.

Часть II читайте в следующем номере журнала «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория».

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)
α CysC, 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)

Список литературы

- 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.
- 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.
- Suarez A, Gilsanz F, Maseda E et al. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (17): 325.
- 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.
- 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.
- Singer M, Deutschman C.S., Seymour M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315, 801–810.
- Bellomo R, Kellum J.A., Ronco C. et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017; 1–13.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 2017; 2: 431–439.
- 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.
- Mertensson J, Bellomo R Pathophysiology of Septic Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2016, 187, 36–46.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (6): 816–828.
- Nusslag C, Weigand MA, Zeier 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.
- Wang K, Xie S, Xiao K, et al. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2018; 24, 6937–47.
- Prowle J.R Sepsis-Associated AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 339–342.
- Steven J. Skube, Stephen A. et al. Acute Kidney Injury and Sepsis. *SURGICAL INFECTIONS*, 2018, 19.
- Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine*. 2004; 351: 159–69.
- 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.
- 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.
- Ergin B, Kapucu A, Demirci-Tansel C et al. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015; 30, 169–177.
- Bellomo R, Kellum J.A., Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017; 1–13.
- Verma SK, Molitoris BA: Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015; 35: 96–107.
- 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.
- 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.
- 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 Anestesiologica* 2015; 81: 1192–1200.
- Zarbock, Gomez H Kellum JA Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20 (6): 588–595.
- Gomez H, Kellum J.A.) Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*, 2016 22: 546–553.
- Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H: Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 481–487.
- 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, Yalavarth 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, Fransen 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, Jaisser 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. *Bio-medical 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 Ralib 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, Sampio 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 RJ., 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.

