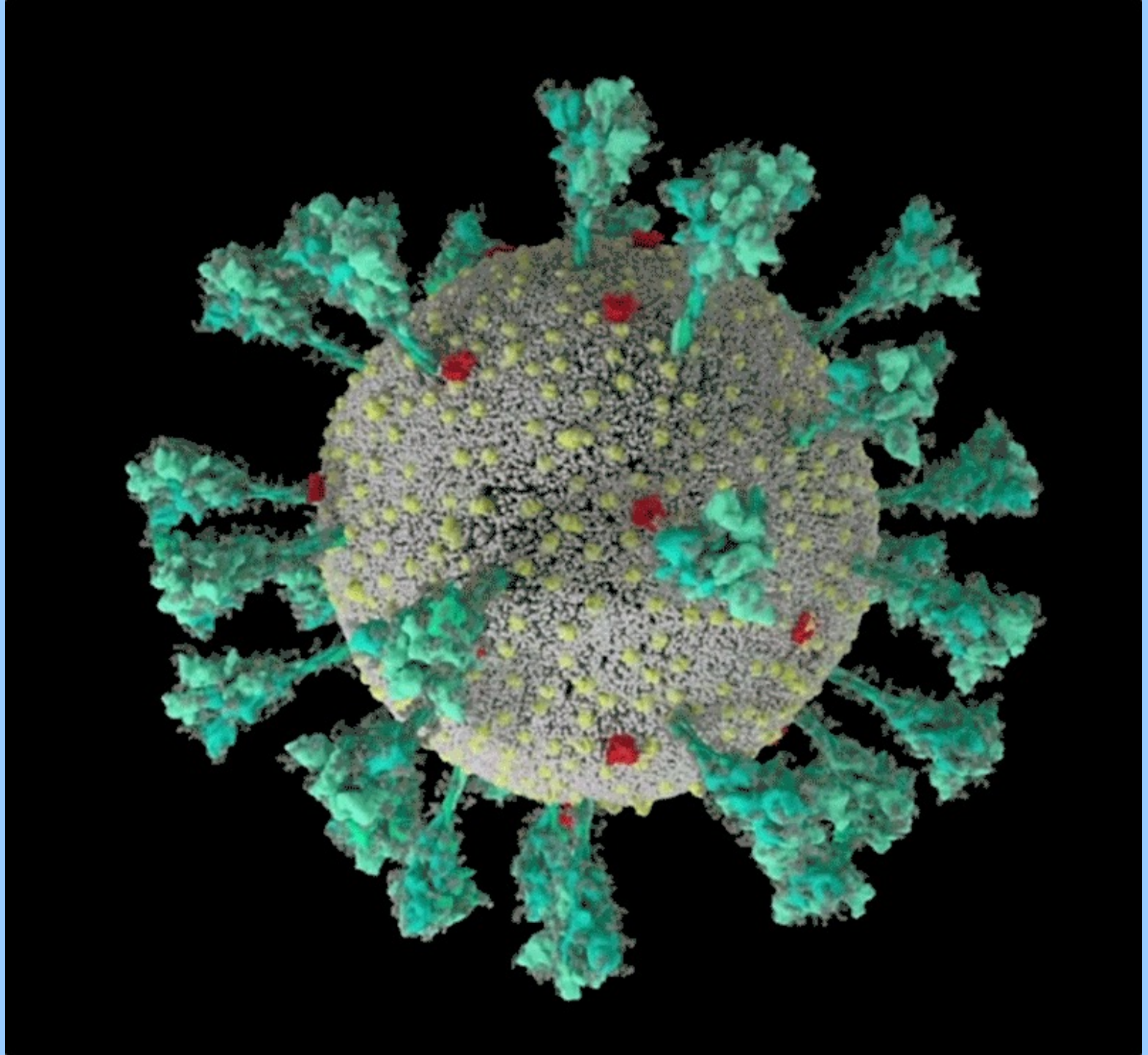
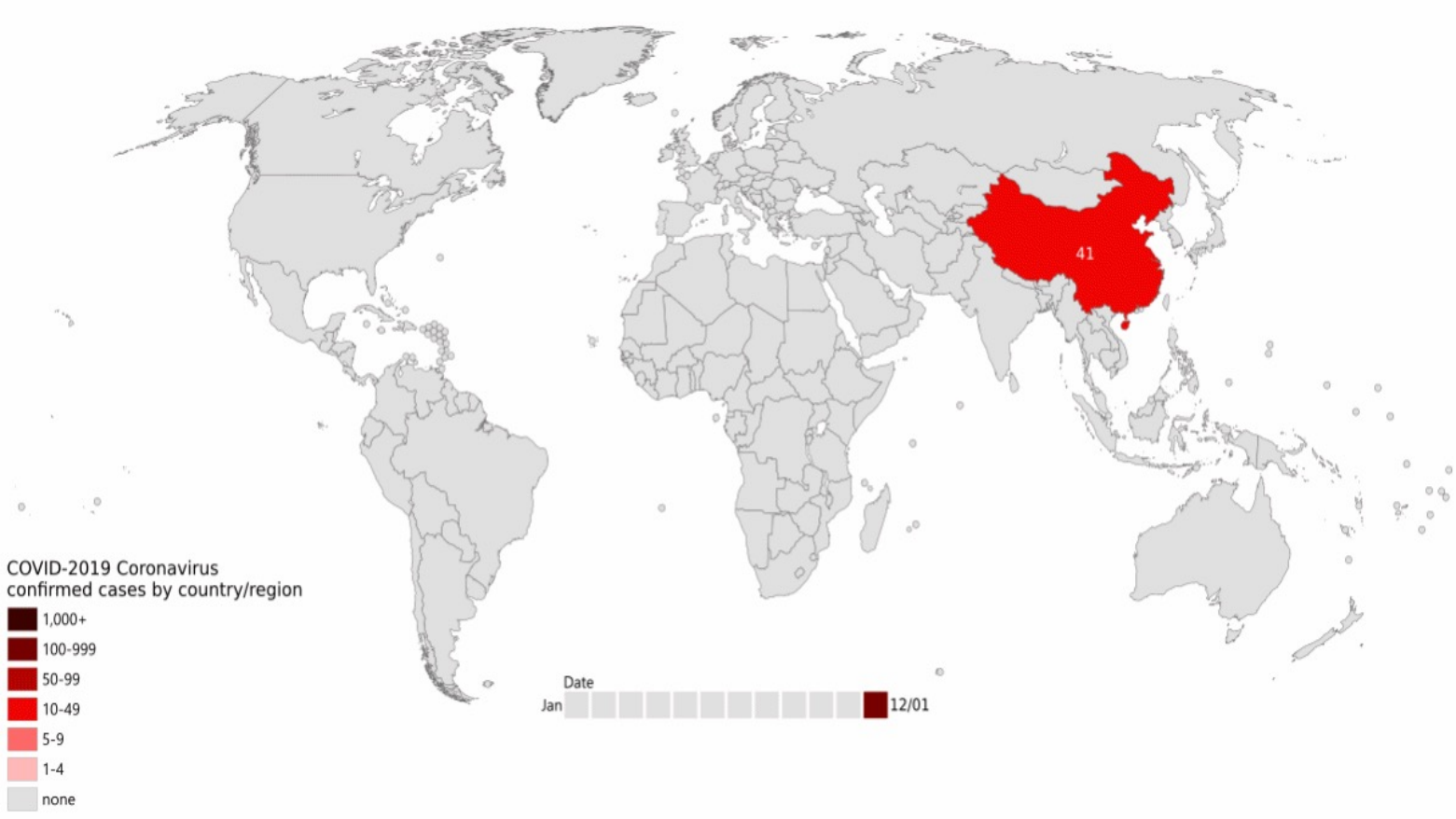
COVID-19: биомаркеры ренальных осложнений, механизмы, диагноз, прогноз

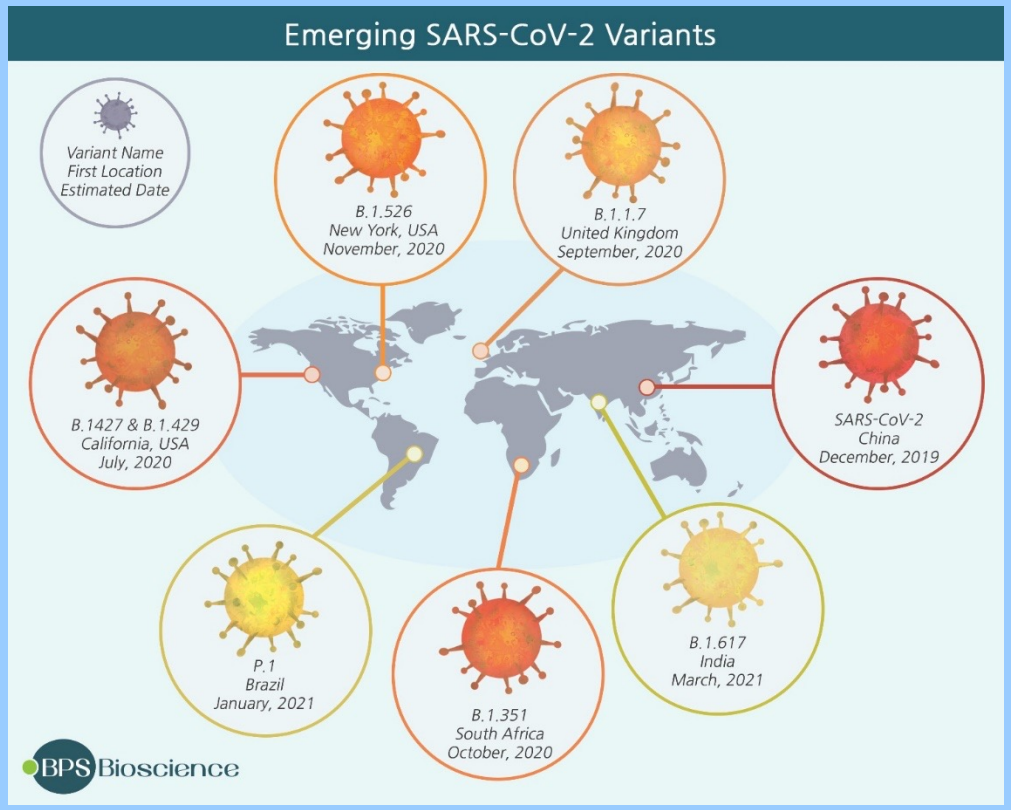
Вельков В.В., АО «ДИАКОН», Пущино

11 ноября 2021 года

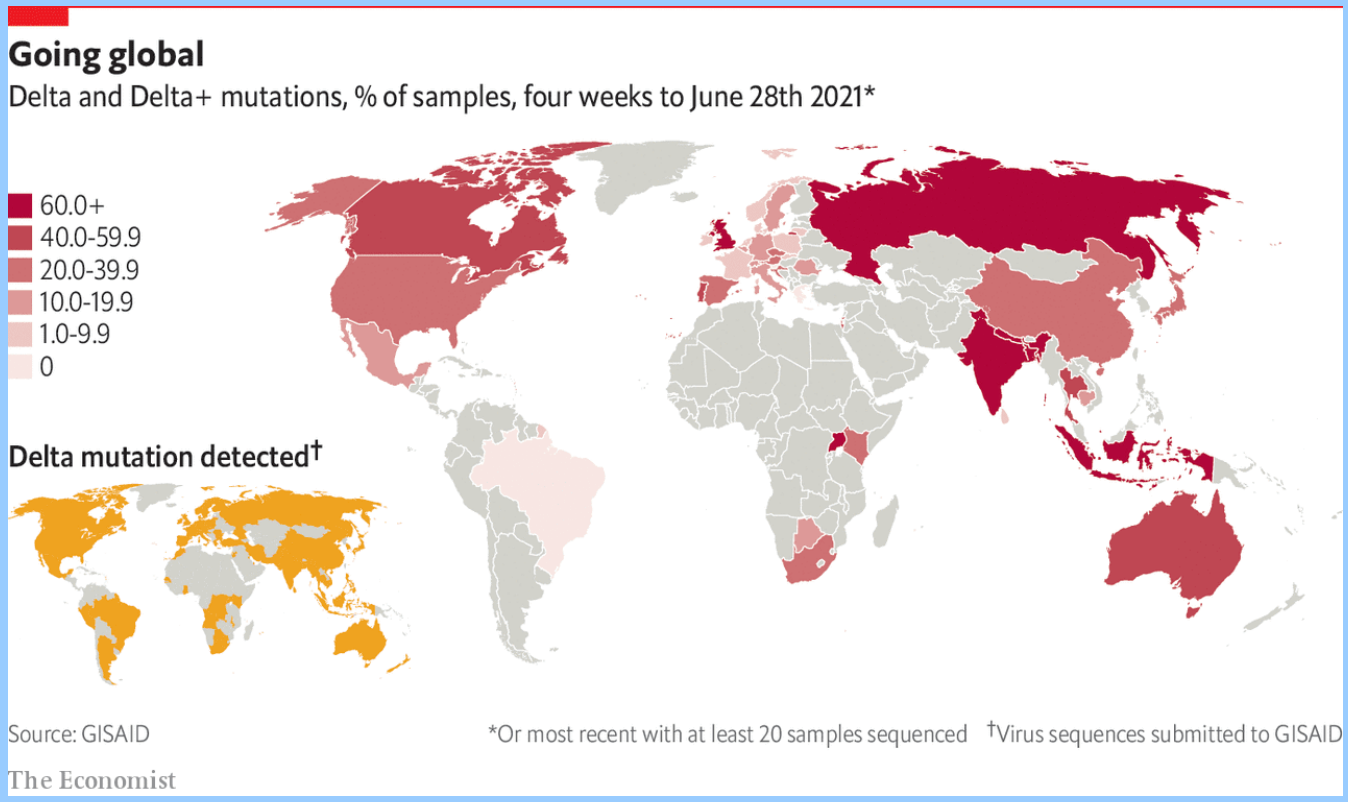



41
COVID-2019 Coronavirus
confirmed cases by country/region
1,000+
100-999
50-99
10-49
5-9
1-4
none
Date
Jan
12/01

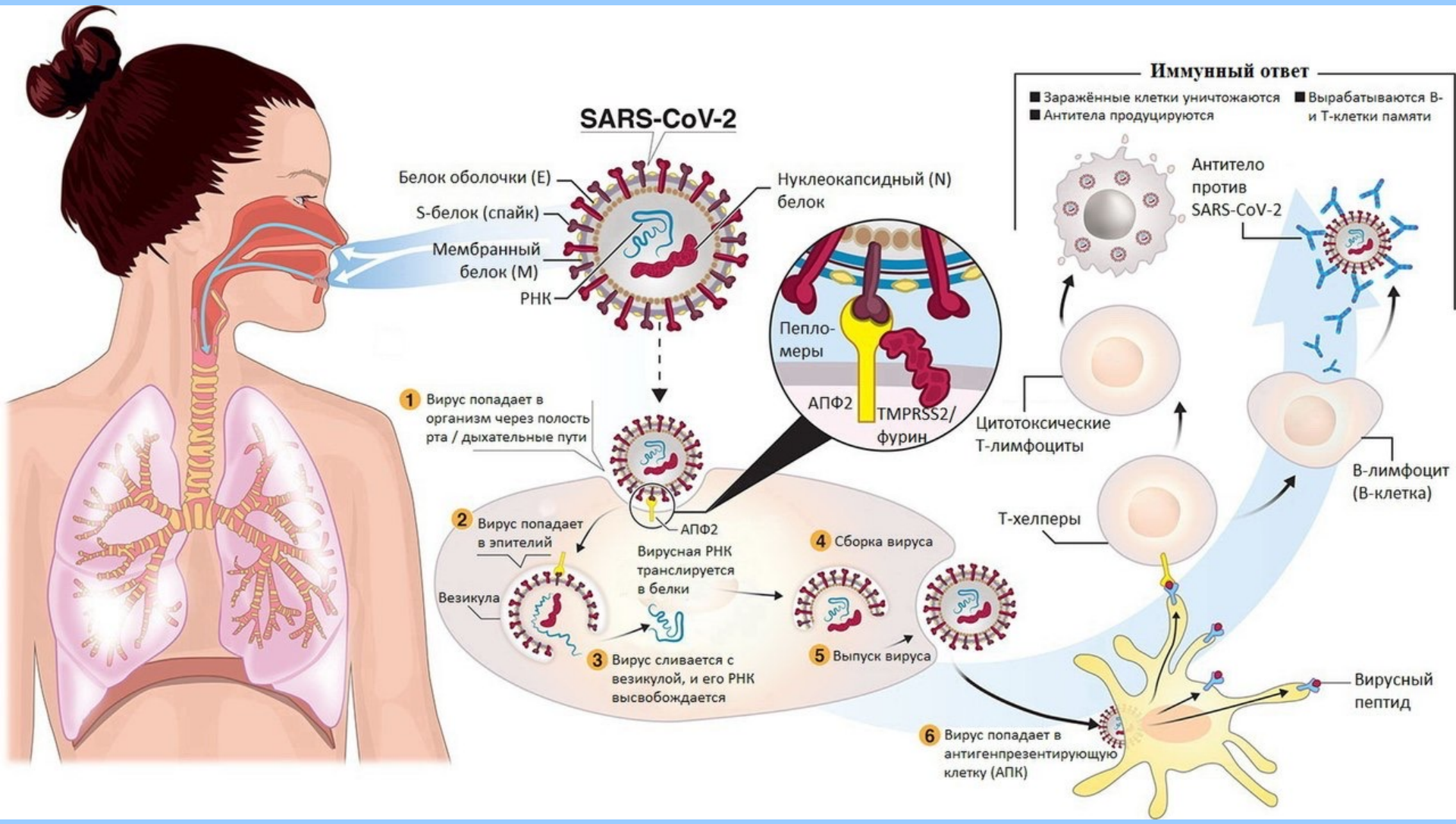
Sars Cov-2: более опасные мутанты



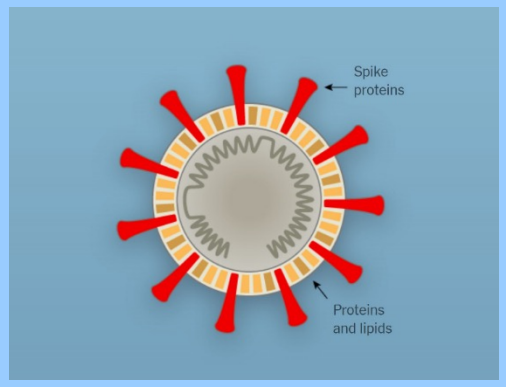
Sars Cov-2 Delta

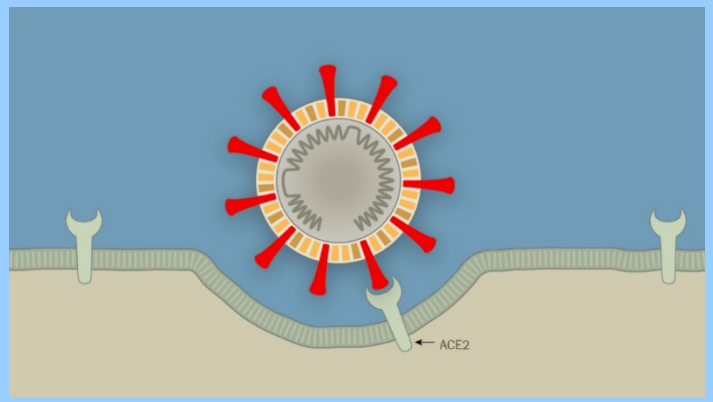


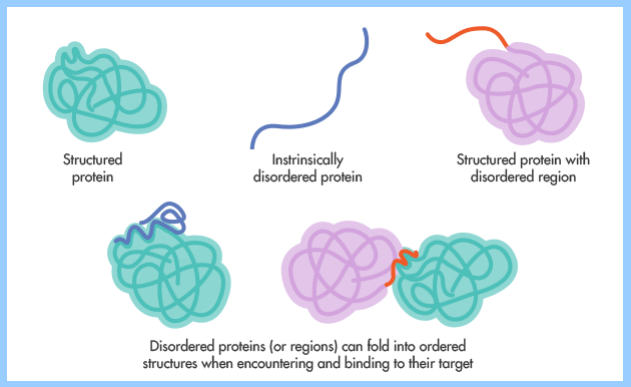
Sars Cov-2


SARS-CoV-2
Белок оболочки (E)
S-белок (спайк)
Мембранный белок (M)
РНК
Нуклеокапсидный (N) белок
Пепло-меры
АПФ2
TMPRSS2/ фурин
1 Вирус попадает в организм через полость рта / дыхательные пути
2 Вирус попадает в эпителий
Везикула
АПФ2
Вирусная РНК транслируется в белки
3 Вирус сливается с везикулой, и его РНК высвобождается
4 Сборка вируса
5 Выпуск вируса
6 Вирус попадает в антигенпрезентирующую клетку (АПК)
Иммунный ответ
Заражённые клетки уничтожаются
Антитела продуцируются
Вырабатываются B- и T-клетки памяти
Антитело против SARS-CoV-2
Цитотоксические Т-лимфоциты
Т-хелперы
В-лимфоцит (В-клетка)
Вирусный пептид

Интернализация (внедрение) SARS Cov-2 в клетки: нативно неупорядоченная область «шипов» повышает контагиозность





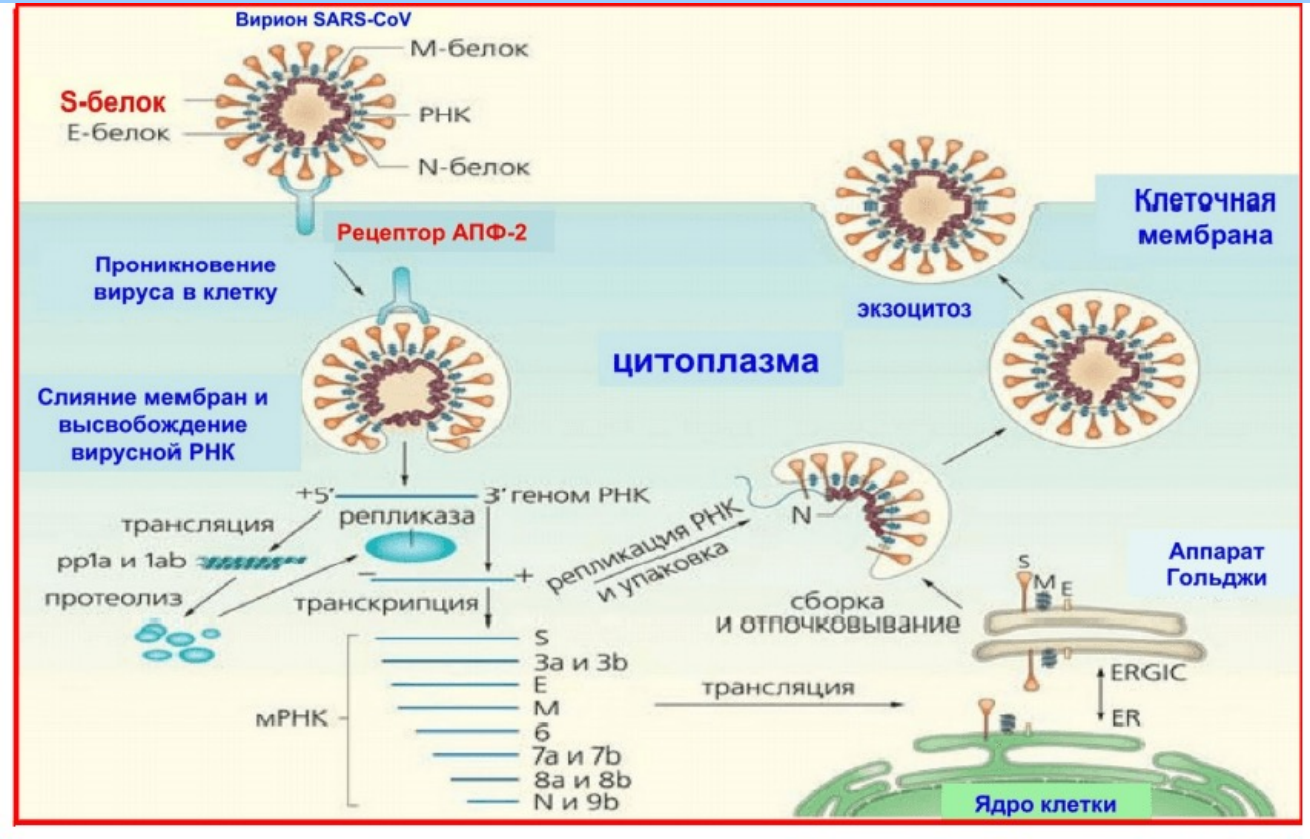


Goh GK-M, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN, Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids, *Microbial Pathogenesis*, 2020

George Tetz Victor Tetz SARS-CoV-2 prion-like domains in spike proteins enable higher affinity to ACE2, 2020

https://medium.com/medical-myths-and-models/what-makes-the-novel-coronavirus-so-contagious-e677e825c566

Sars-CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл

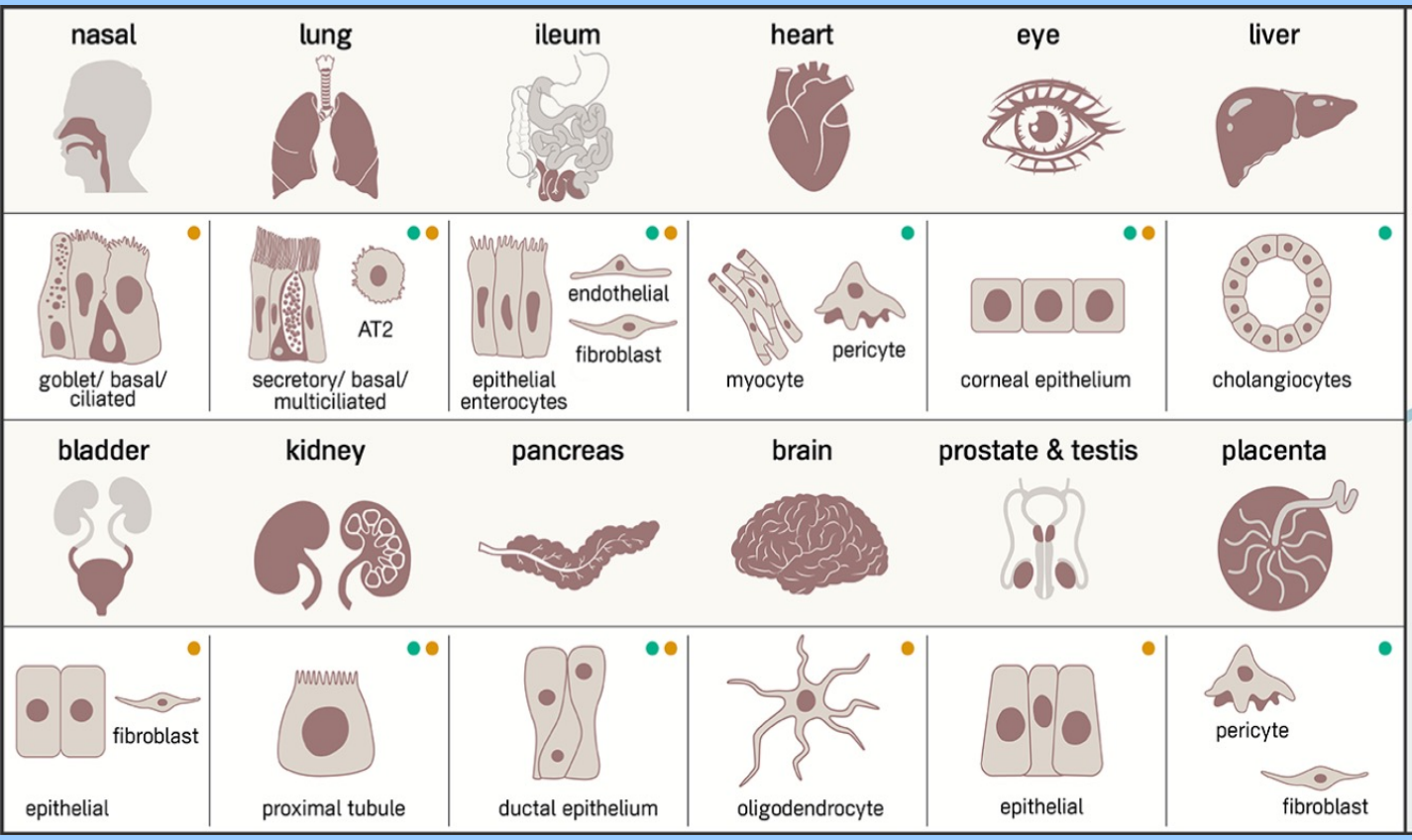


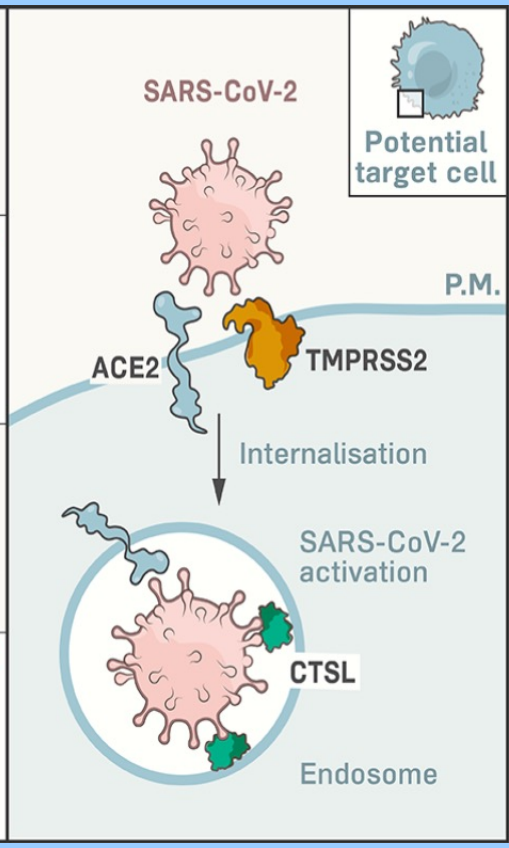
Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для Sars Cov-2

Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

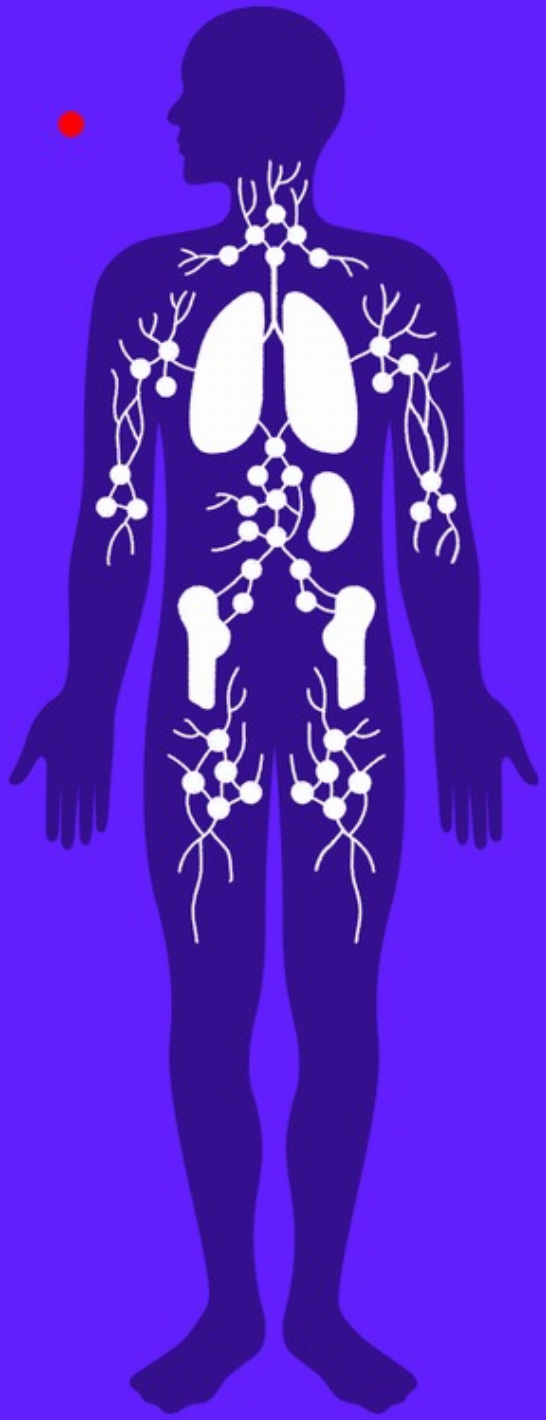
Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень





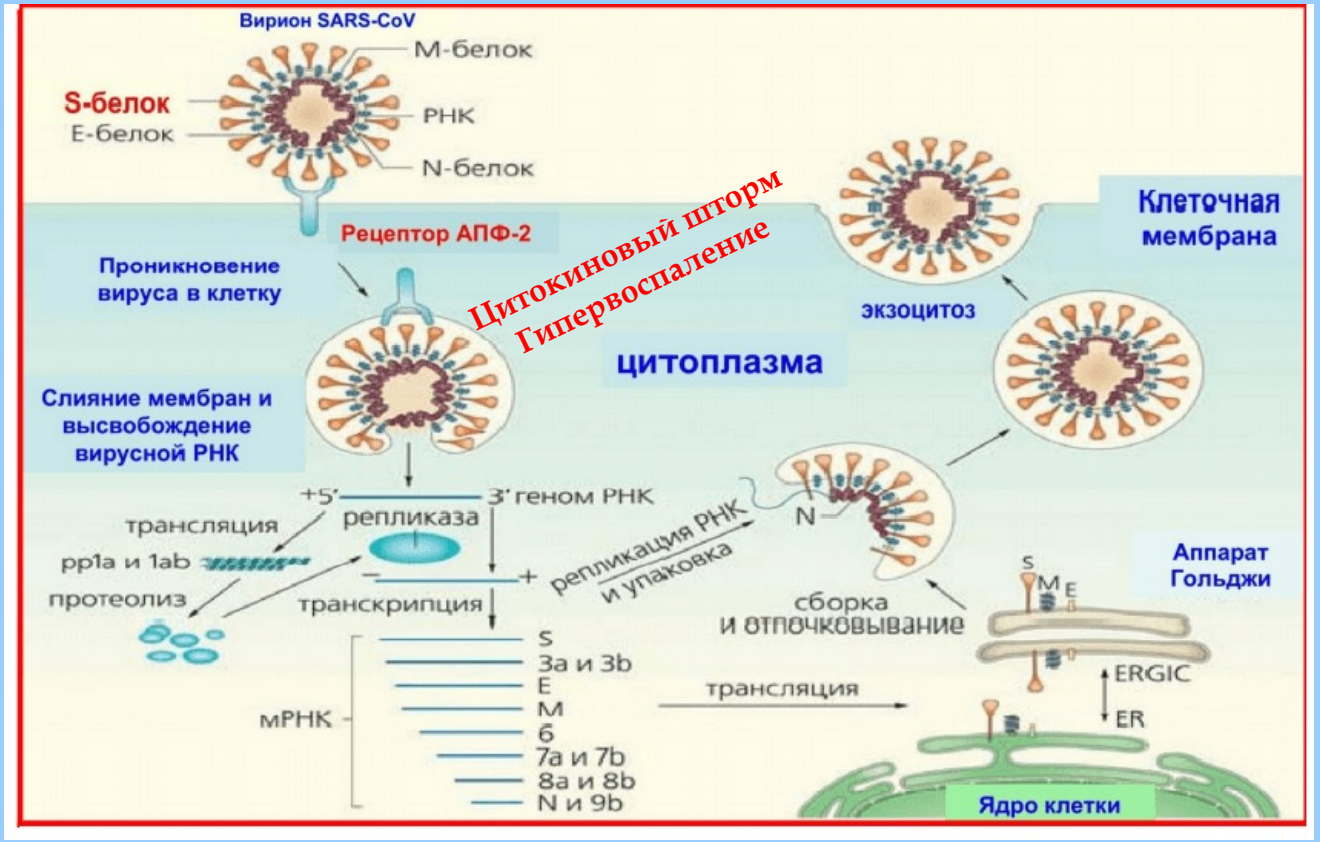
Мочевой пузырь *Почки* Поджел. железа Мозг Простата Плацента

Saba L, Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12609-12622

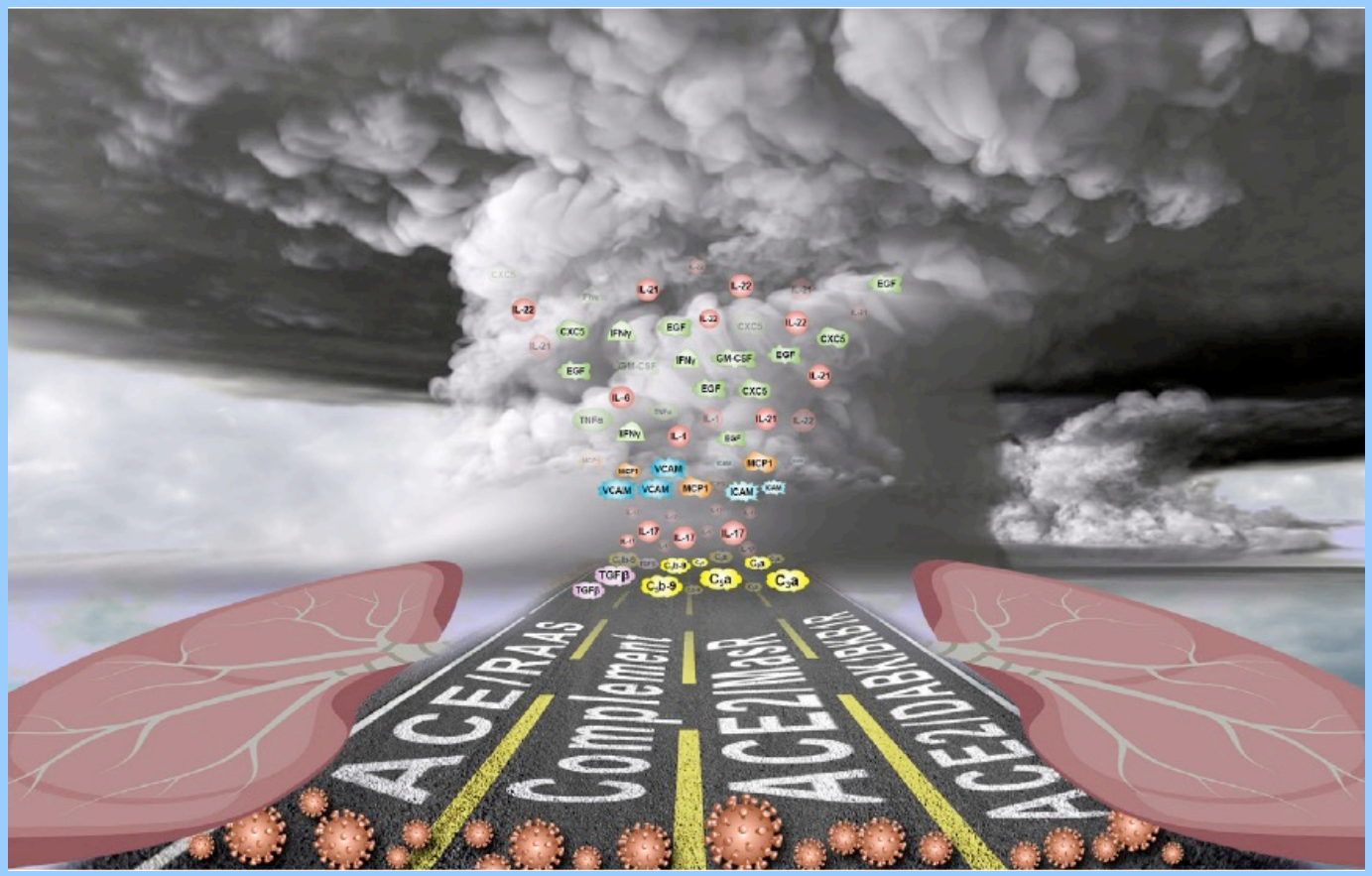


Sars Cov-2 проникает в различные органы и вызывает в них цитокиновый шторм и гипервоспаление

Sars CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл –
гипервоспаление - «самоубийственный» ответ организма на инфекцию



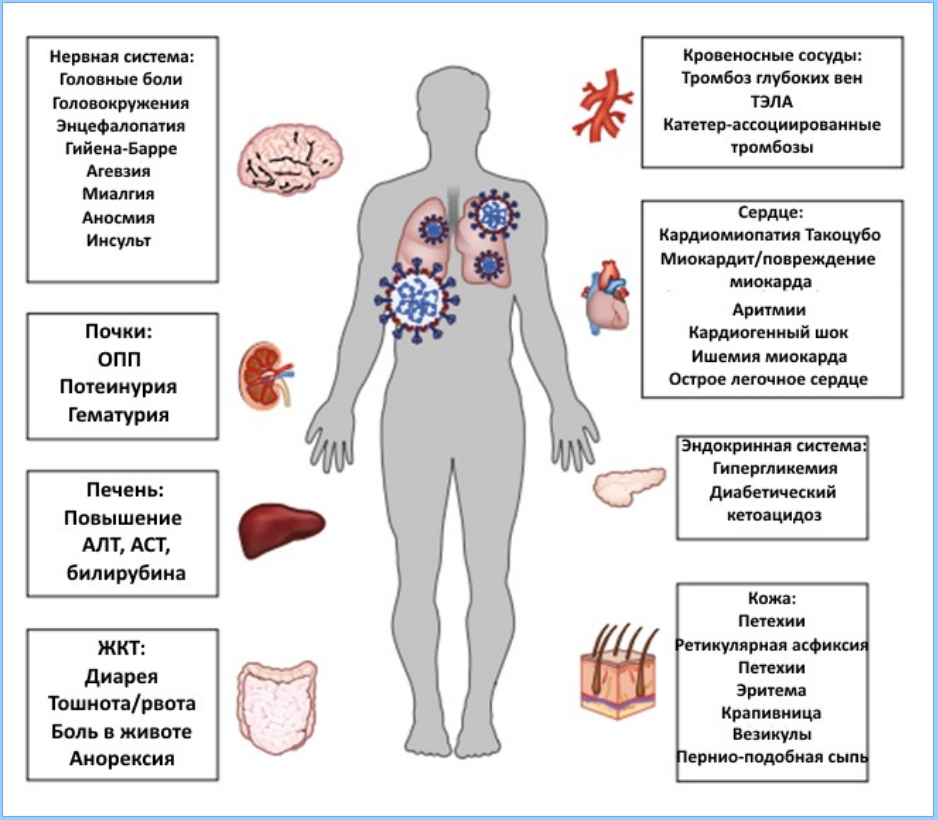
COVID-19 цитокиновый шторм: ярость воспаления



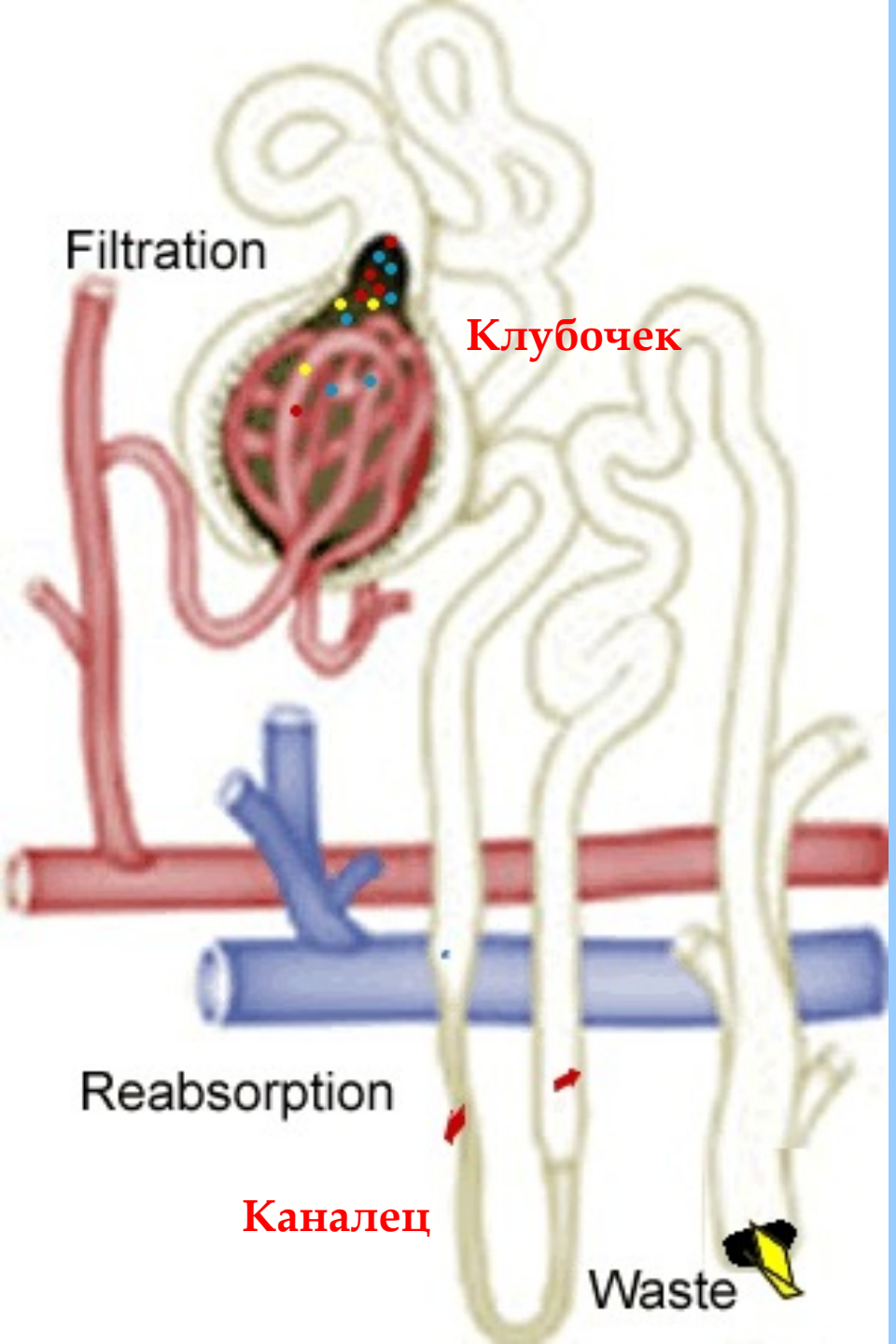
Sars Cov-2 – макрофаги продуцируют *про*воспалительные цитокины, которые стимулируют синтез макрофагов, их продуцирующих, что ведет к еще большей продукции цитокинов, что ведет к еще большему синтезу макрофагов, что ведет ….и т.д.

Mahmudpour M et al.COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. 2020 Sep;

COVID-19 поражает многие органы

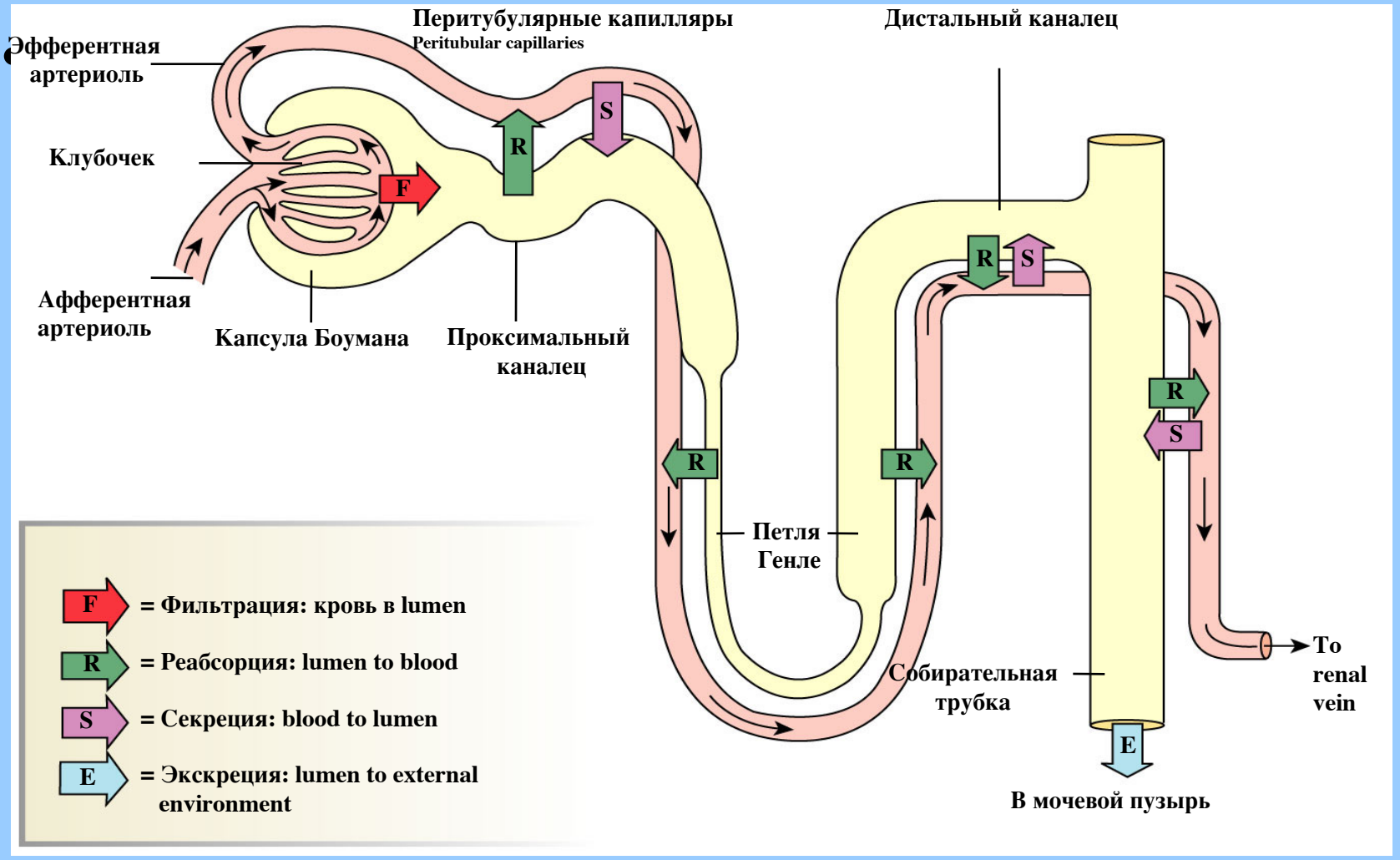


Gupta, A *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).



Новая концепция развития ренальных патологий:
«сначала канальцы, потом клубочки»
Значение для диагностики ренальных осложнений при COVID-19

Функции почек: гломерулярная (клубочковая) и тубулярная (канальцевая)



Тубулярная система является центром патофизиологии развития хронических и острых ренальных повреждений
При патогенезе ренальных патологий проксимальные канальцы и тонкие восходящие петли играют роль сенсоров повреждающих стимулов и затем – эффекторов прогрессирования заболевания почек.

Vallon V.Tubular transport in acute kidney injury: Relevance for diagnosis, prognosis and intervention. Nephron. 2016 ; 134(3): 160–166

Ишемия или токсические соединения приводят к обструкции ренальных канальцев и к острому тубулярному некрозу, но прямым образом не коррелируют с гломерулярными повреждениями

Liu X et al. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review Kidney Blood Press Res 2016;41:680-700

Чем острое повреждение почек (ОПП) «лучше», чем острая почечная недостаточность (ОПН)

Термин ОПП обозначает повреждение почек, но не обязательно ренальную дисфункцию. Ренальное повреждение уже есть, но ренальная дисфункция креатинином еще не выявляется.

Раннюю диагностику ОПП, когда нарушения гломерулярной функции, согласно креатинину, еще не обнаруживаются обеспечивают тубулярные маркеры.

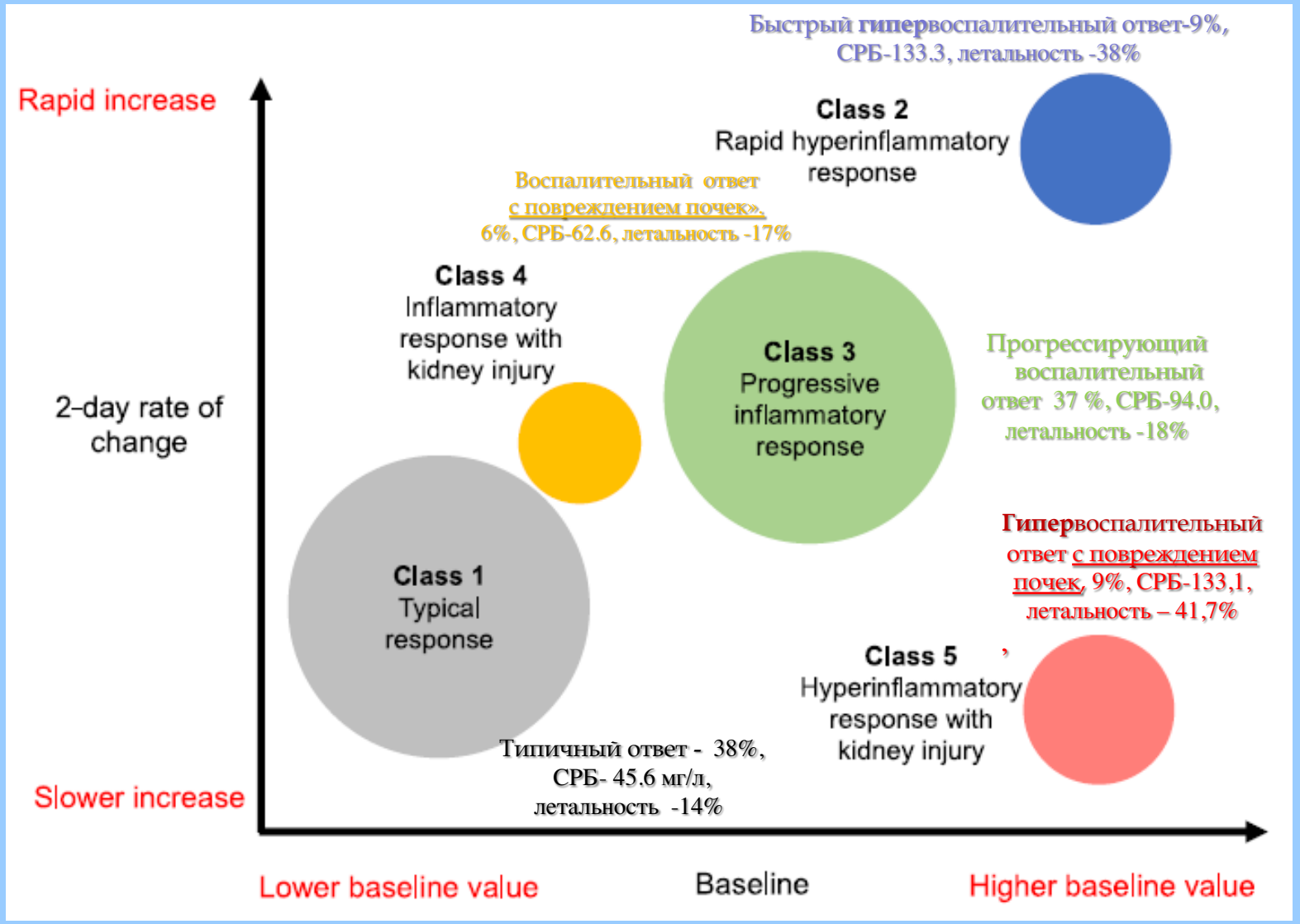
Наличие тубулярного повреждения при отсутствии гломерулярной дисфункции, диагностируемой по креатинину – *«субклиническое ОПП»*

Принципиальные отличие ОПП от ОПН:

- **у ОПП есть субклиническая фаза,**
- **ОПП, в отличие от ОПН, это потенциально обратимая патология.**

Bagshaw SM. Subclinical acute kidney injury: a novel biomarker-defined syndrome. Crit Care Resusc. 2011; 13(3):201-3.

COVID-19: 5 классов течения заболевания

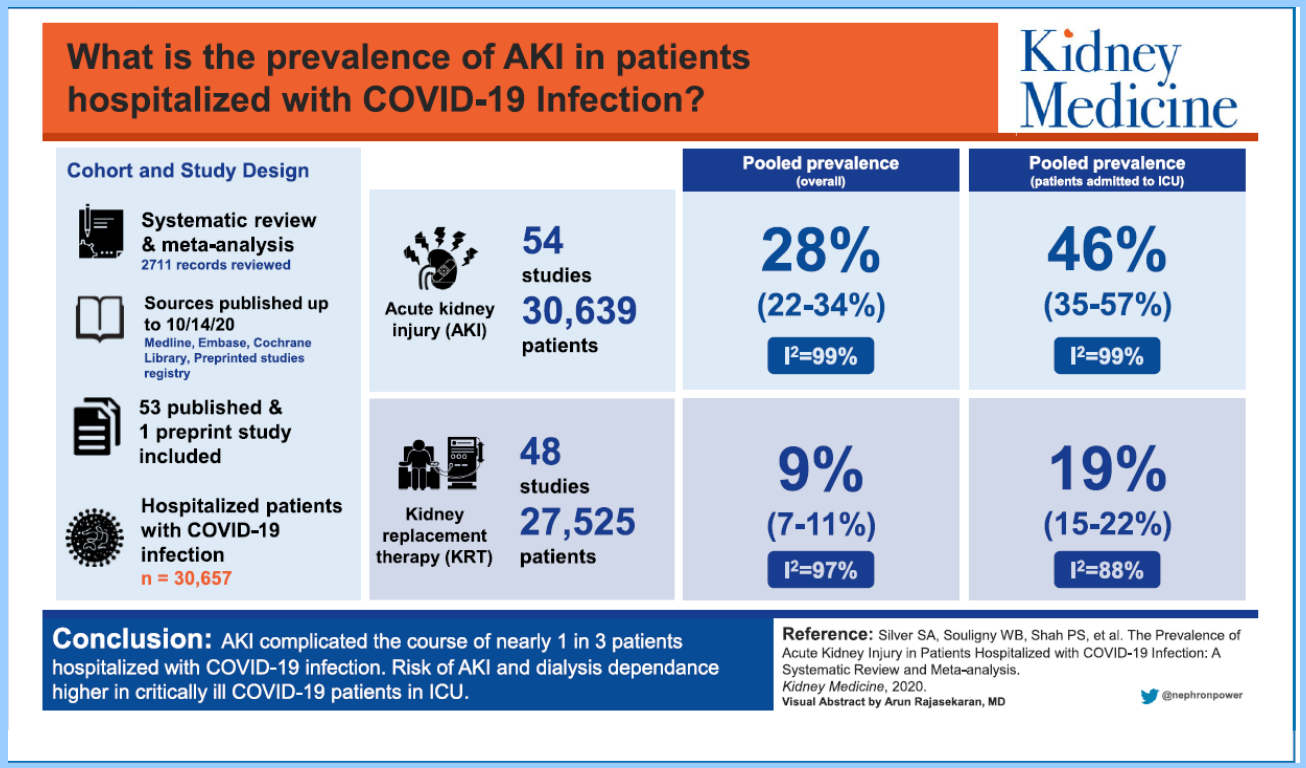


Zakeri R et aal. Biological responses to COVID-19: Insights from physiological and blood biomarker profiles. Curr Res Transl Med. 2021 May;69(2):103276.

COVID-19: госпитализированные пациенты: частота ОПП и ренальной заместительной терапии

мета-анализы

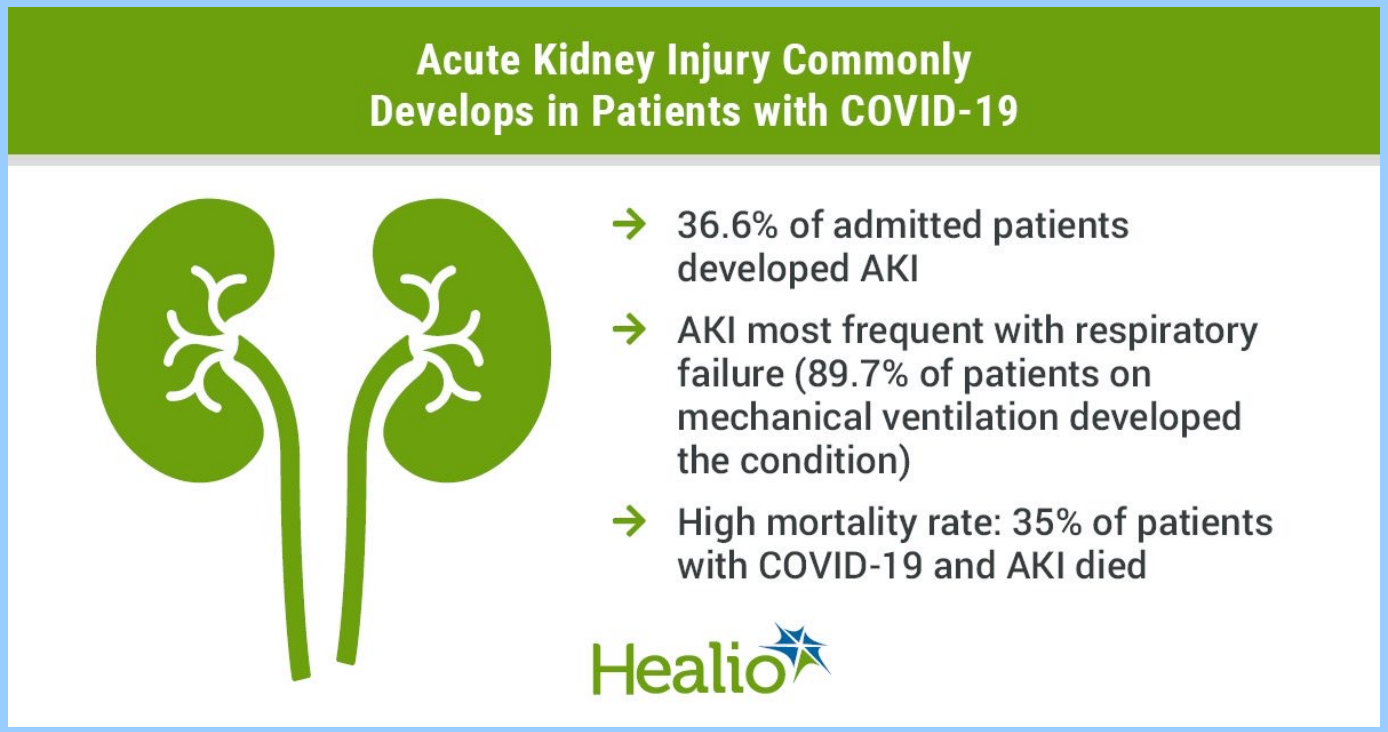
ОПП, 54 исследования, n=30369,
у всех – 28%, в ОИТ - 46%

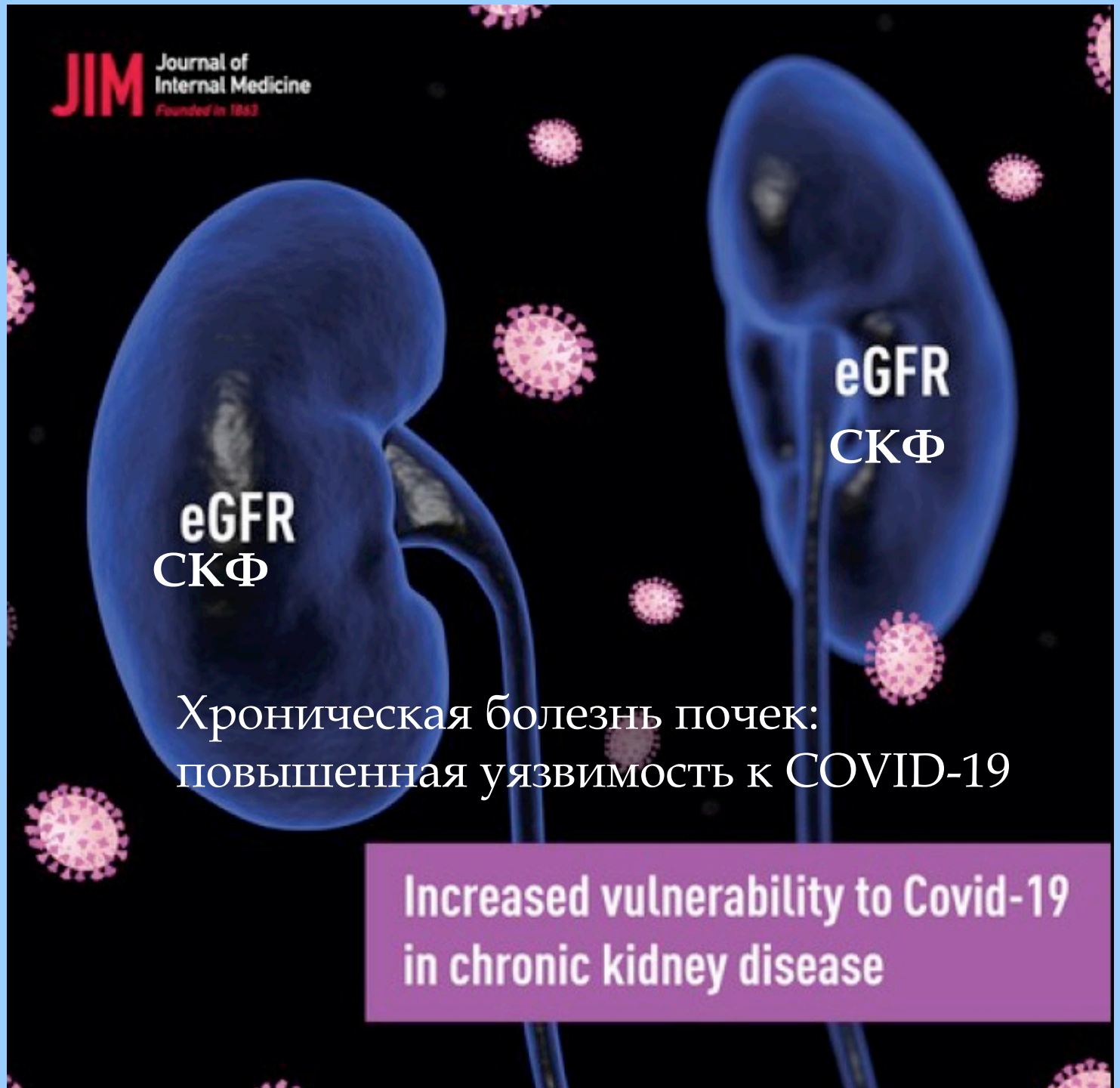


РЗТ, 48 исследований, n=27525,
у всех – 9%, в ОИТ – 19%

COVID-19: развитие острого повреждения почек

При поступлении – 36,6%,
при ИВЛ - 89,7%,
Смертность – 35%

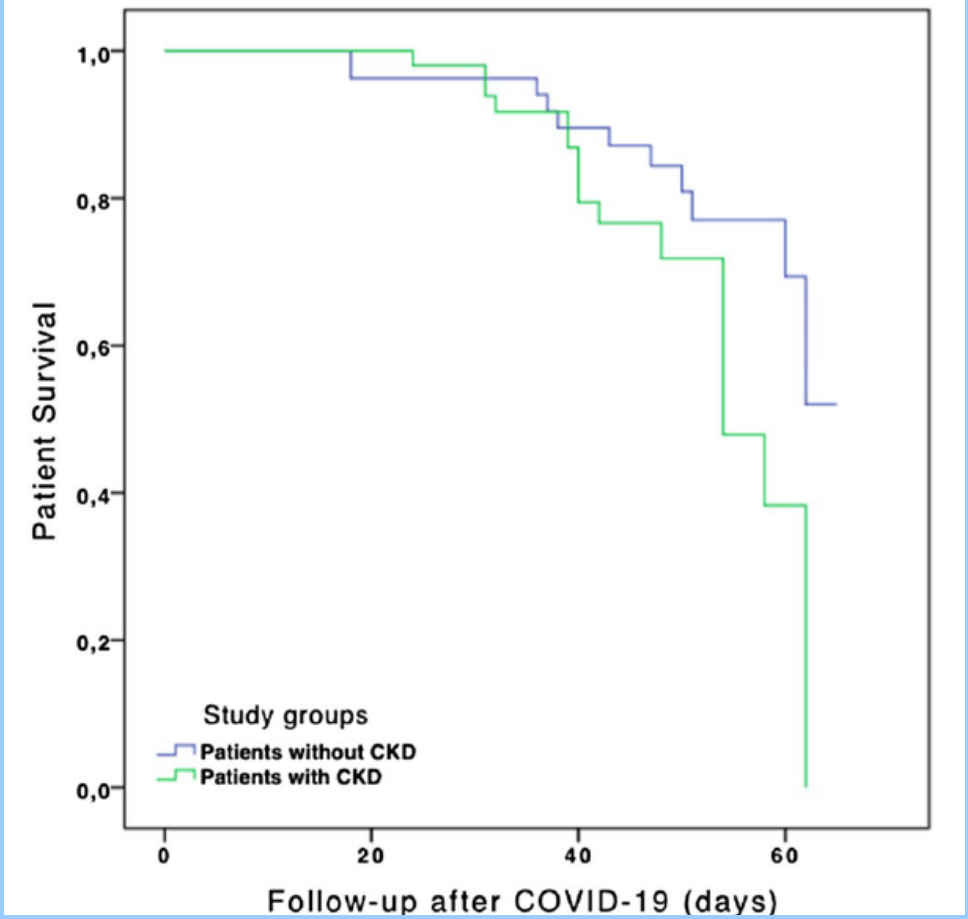




Хроническая болезнь почек:
повышенная уязвимость к COVID-19

COVID-19: исходная ХБП снижает выживаемость

Выживаемость

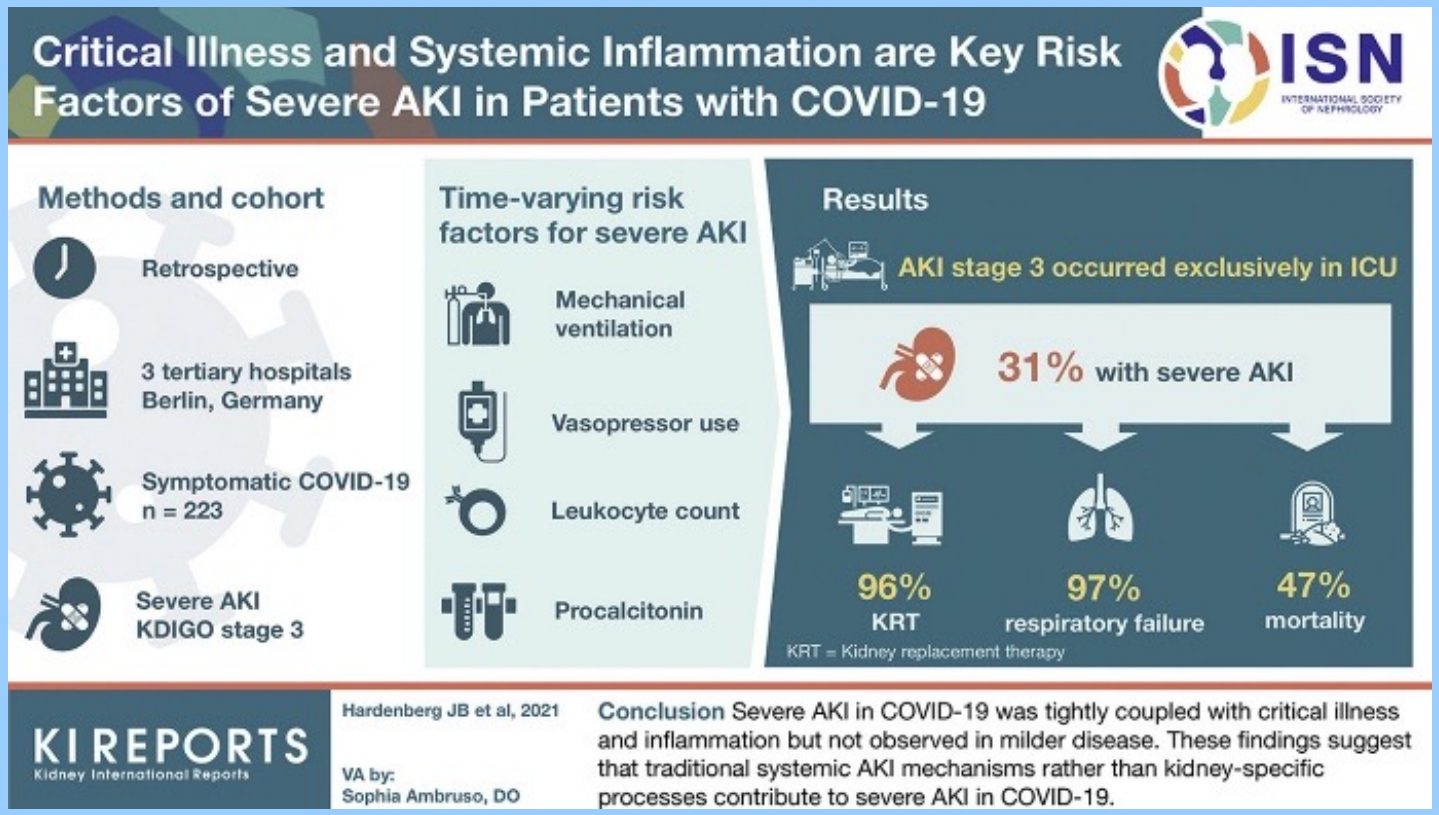


n=112
ХБП
3-5 степени

Dirim AB, et al. COVID-19 in chronic kidney disease: a retrospective, propensity score-matched cohort study. Int Urol Nephrol. 2021 Feb 6:1–9.

COVID-19: основные факторы риска развития ОПП третьей стадии - критические заболевания и системное воспаление

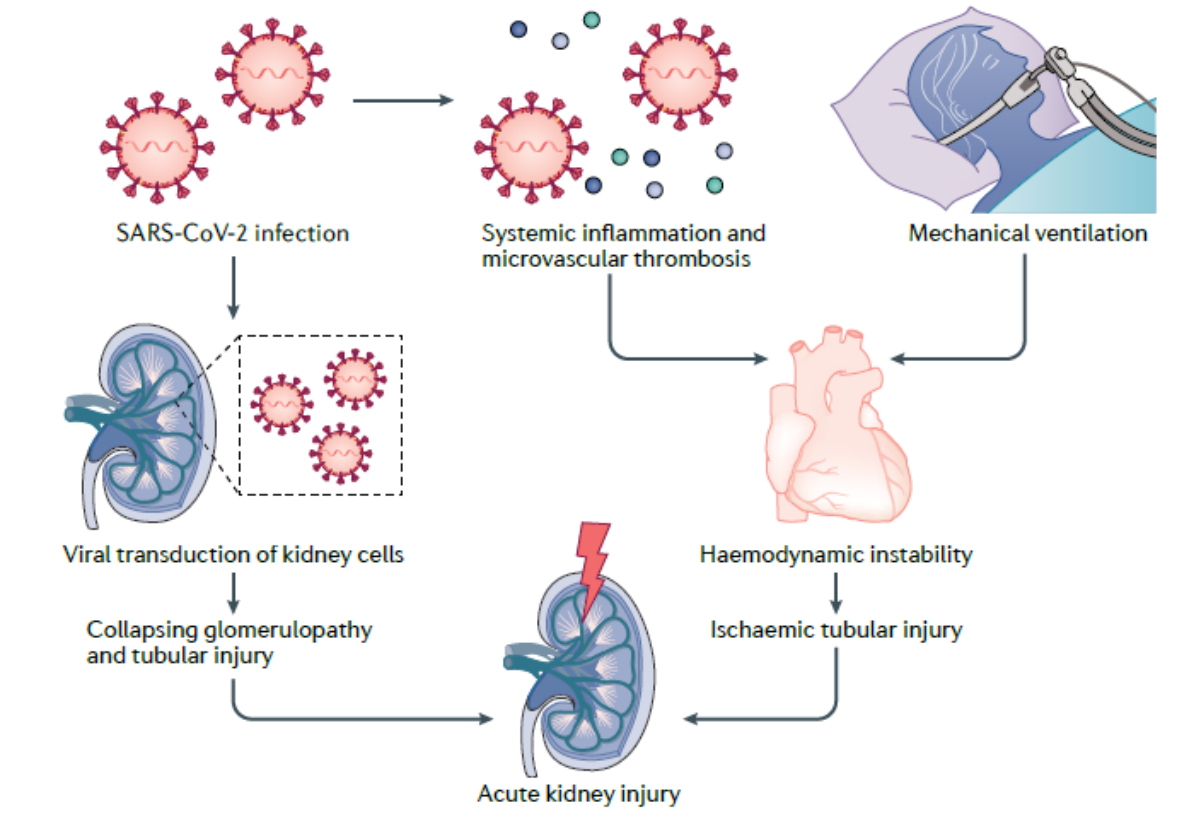
У 31% пациентов ОИТ, из них 96% - диализ, смертность - 47%



Hardenberg JB et Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. Kidney Int Rep. 2021 Apr;6(4):905-915

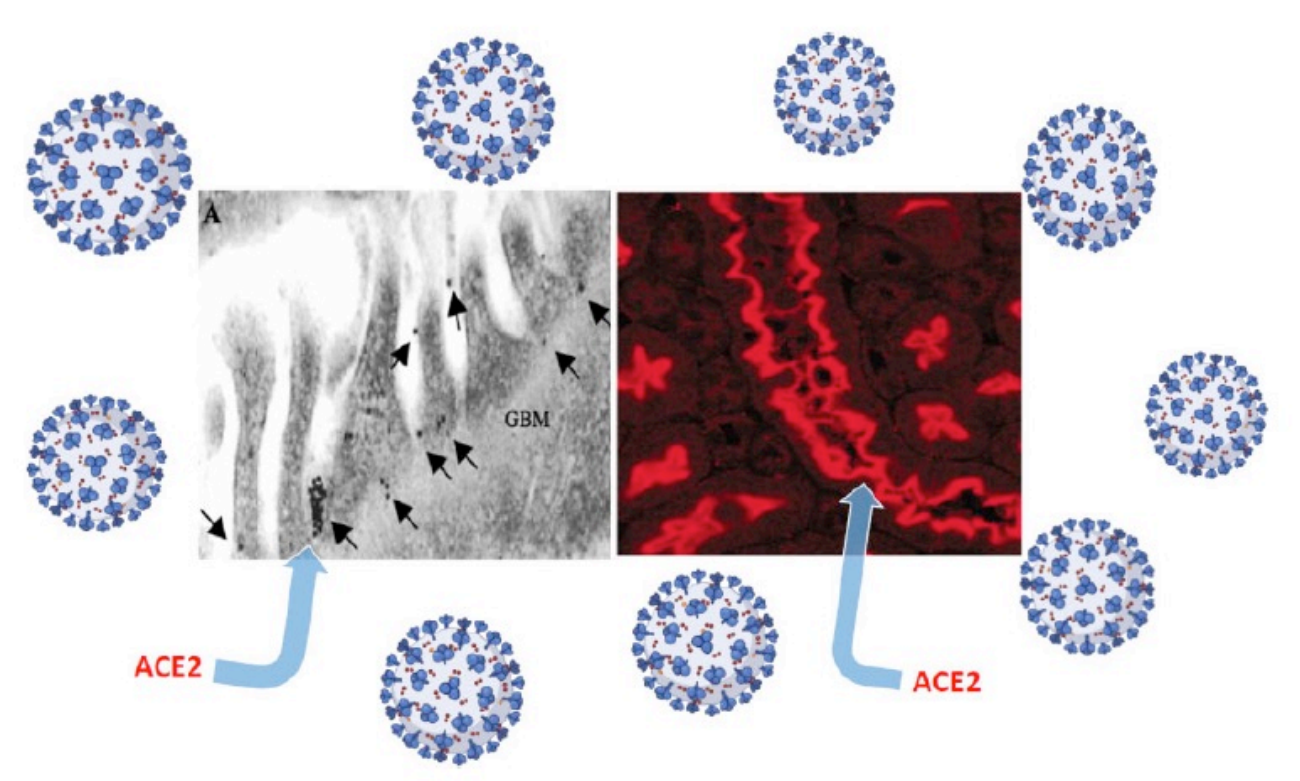
COVID-19: механизмы ренальных осложнений

Системное воспаление и/или прямая инфекция почек



Vijayan A, et L, SARS-CoV-2 in the kidney: bystander or culprit? Nat Rev Nephrol. 2020 Dec;16(12):703-704.

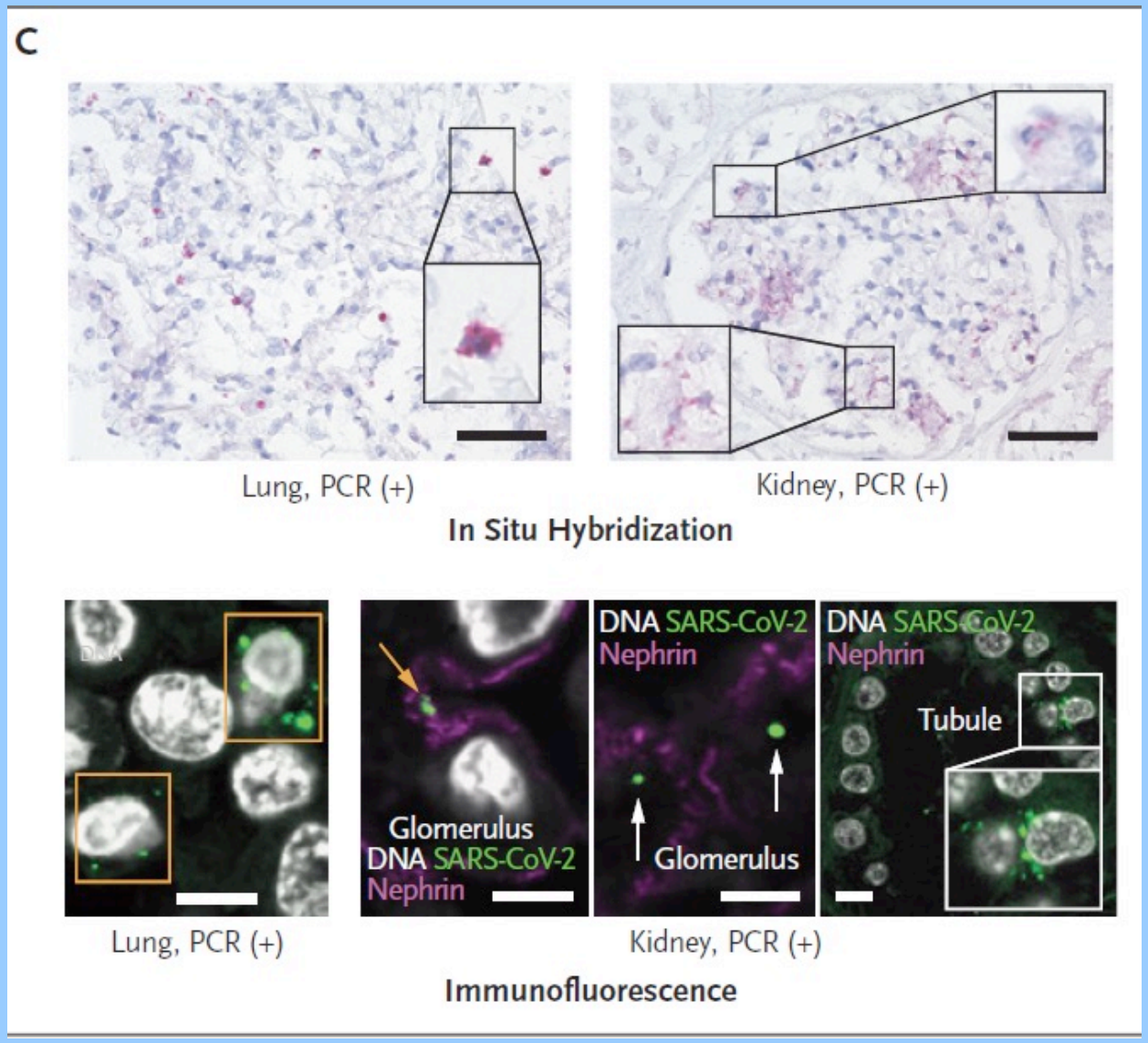
COVID-19: рецепторы АПФ2 в клубочках и в канальцах



Клубочки Канальцы

Soler MJ ET AL. COVID-19 and its impact on the kidney and the nephrology community. Clin Kidney J. 2021 Mar 26;14(Suppl 1):i1-i5.

COVID-19: развитие вируса в почках

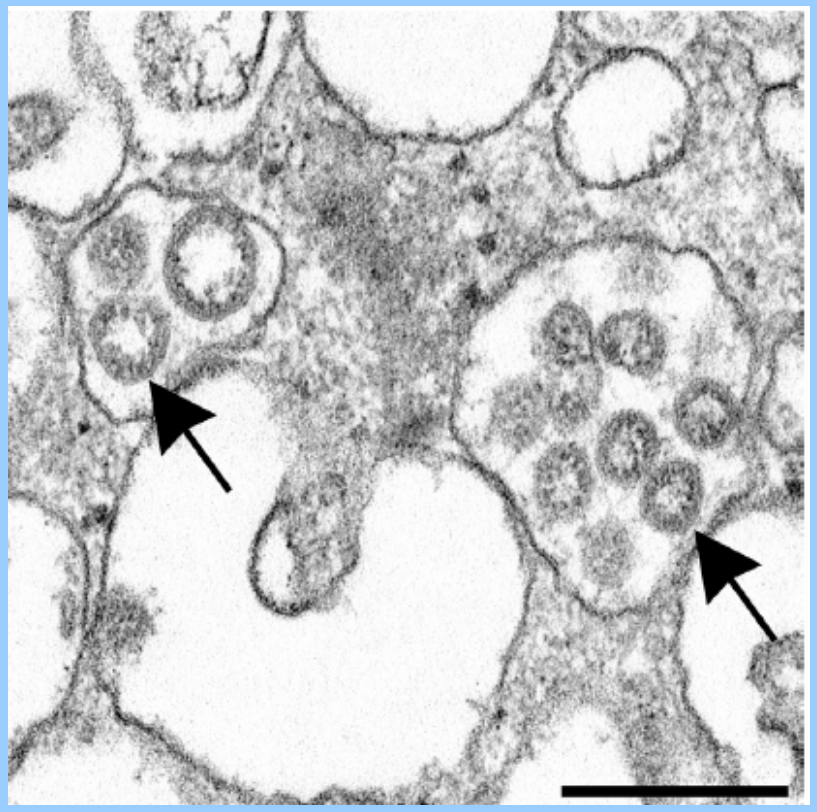


Синтез РНК COVID-19

Синтез Белков COVID-19

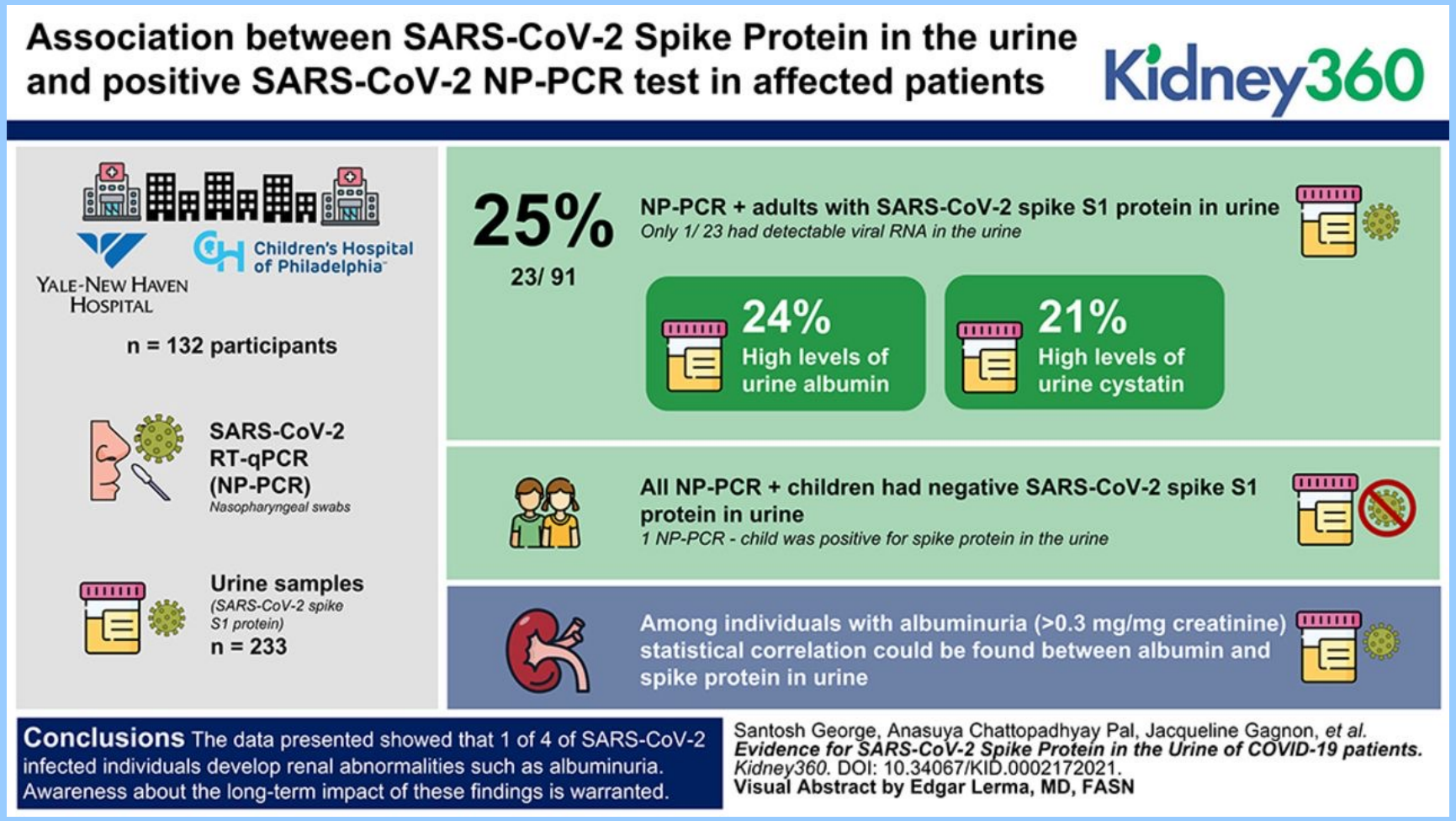
Puelles VG, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-
N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):590-592.

COVID-19 в почках, электронная микроскопия



Miller SE, et al. Visualization of putative coronavirus in kidney. Kidney Int. 2020 Jul;98(1):231-232
Wang M et al. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. Kidney Dis (Basel). 2021 Mar;7(2):100-110

COVID-19: Sars Cov-2 белок «шипов» S-1 в моче пациентов



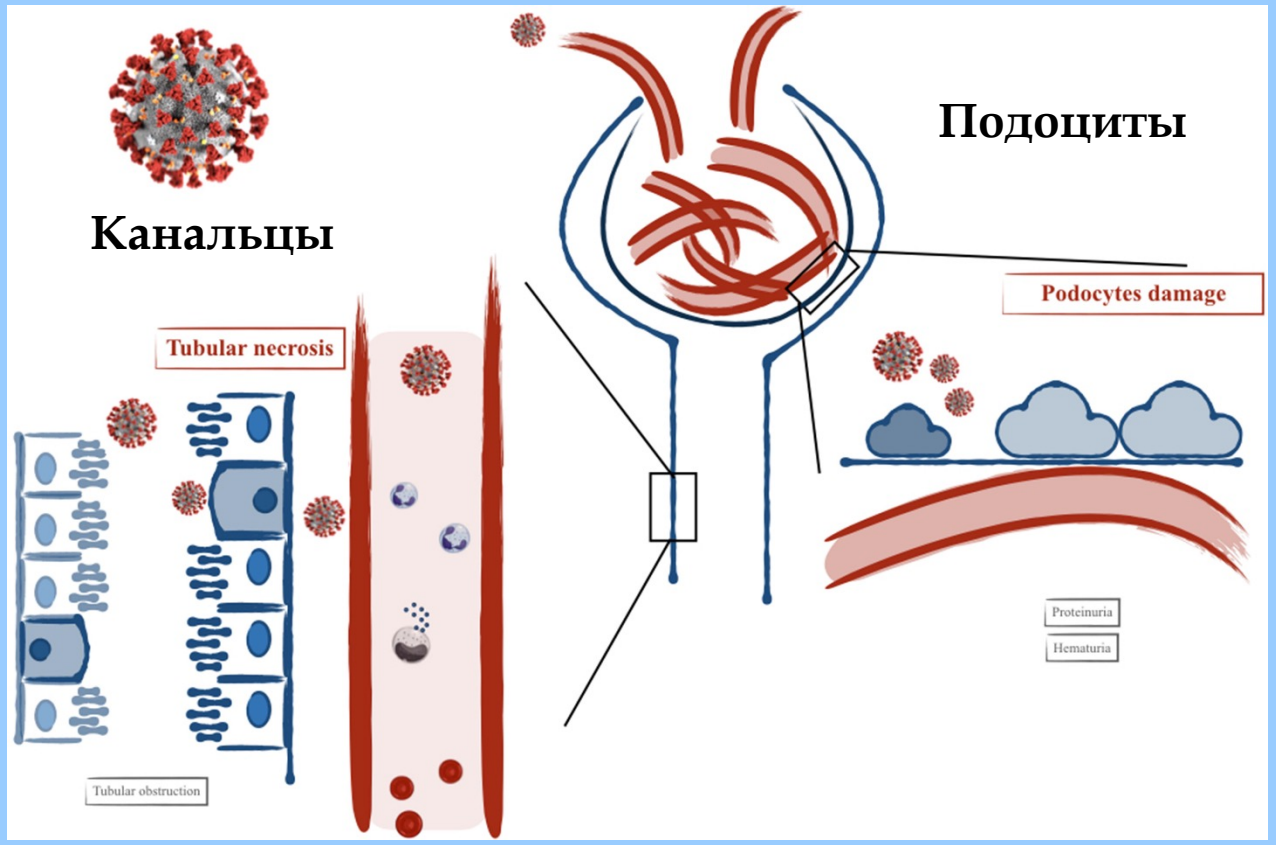
George S et al .**Evidence for SARS-CoV-2 Spike Protein in the Urine of COVID-19 patients. Kidney360. 2021, April 14, doi:10.34067/KID.0002172021 .**

COVID-19: инфицирует почки

- **n=23. Аутопсия показала наличие умеренных и тяжелых тубулярных повреждений,**
- **In situ гибридизация – вирусные РНК накапливаются в канальцах,**
- **Иммунохимия – вирусные нуклеокапсиды и S–белки обнаруживается в канальцах,,**
- **Иммуногистохимия - в канальцах действительно накапливаются пнуклеокапсиды и S–белки ,**
- **Иммунофлуоресценция: антигены нуклеокапсид и**
- **S–белков связаны с рецепторами АПФ2, расположенными в канальцах**
- **«Вирус SARS-CoV-2 непосредственно инфицируют почки, что приводит к патологическим процессами в канальцах и развитию ОПП»**

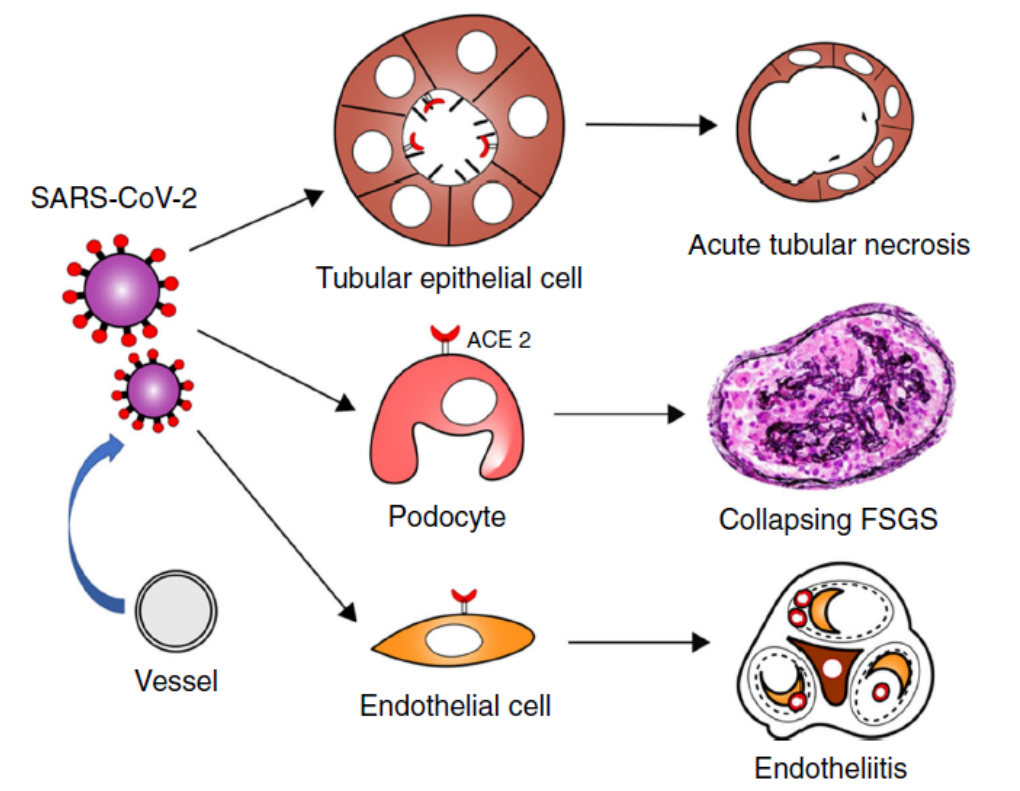
Diao B et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Nat Commun. 2021 May 4;12(1):2506.

COVID-19: Sars Cov-2 инфицирует клубочки и канальцы



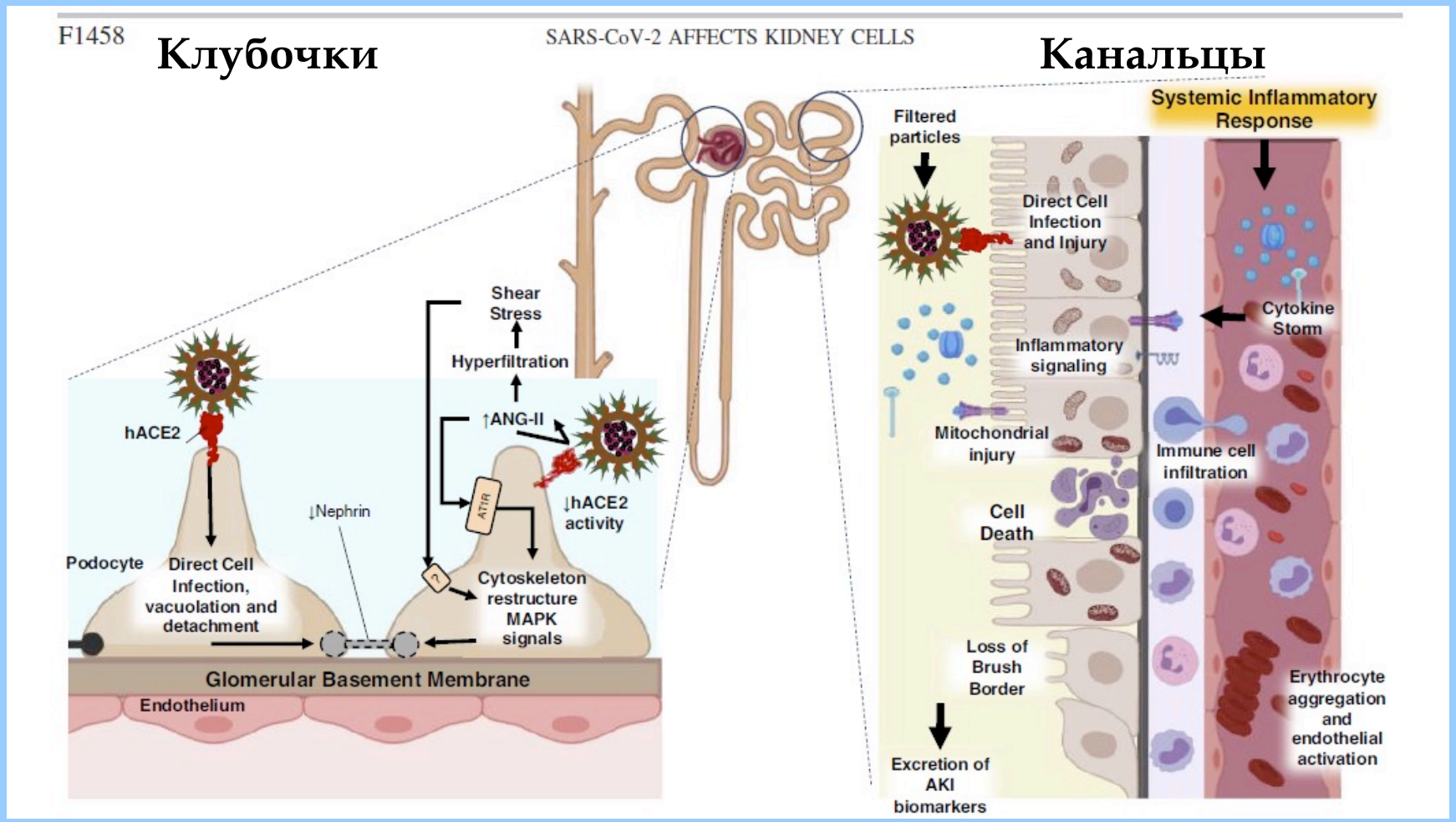
Migliaccio MG et al. Renal Involvement in COVID-19:
A Review of the Literature. Infect Drug Resist. 2021 Mar 5;14:895-903.

COVID-19: Sars Cov-2 инфицирует эпителиальные клетки канальцев и подоциты клубочков



Minami T, et al. Renal complications in coronavirus disease 2019: a systematic review. Inflamm Regen. 2020 Dec 15;40(1):31.

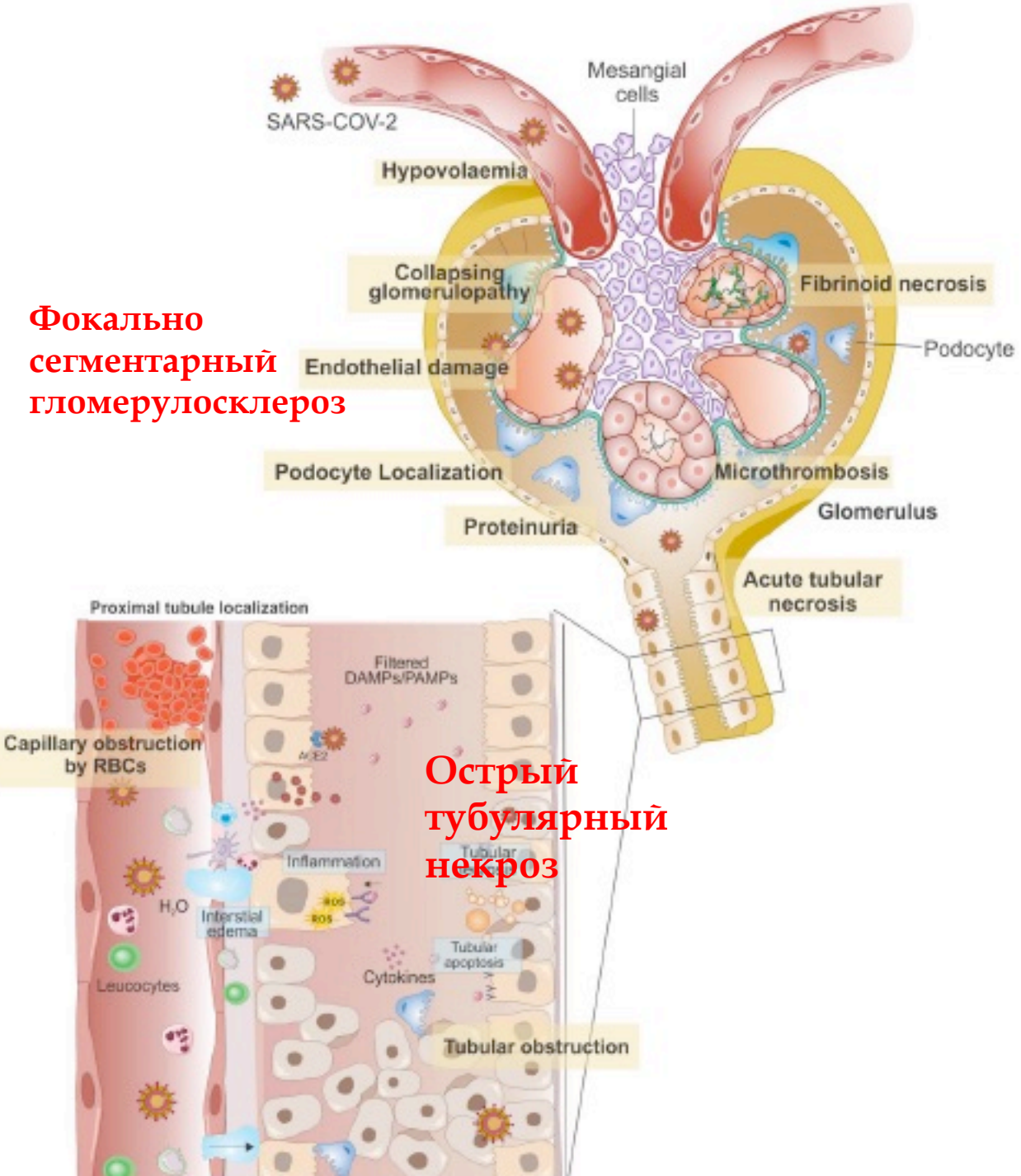
COVID-19: механизмы ренальных осложнений



Цитокиновый шторм

Ahmadian E et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Rev Med Virol. 2020 Oct 6:e2176.

COVID-19: наиболее частые ренальные осложнения: фокально-сегментарный гломерулосклероз и острый тубулярный некроз



Ahmadian E et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Rev Med Virol. 2020 Oct 6:e2176.

COVID-19: биомаркеры ренальных осложнений

Гломерулярная дисфункця

Измерение в крови

Сывороточный креатинин

Азот мочевины крови

Протеинурия

Цистатин С

Тубулярная дисфункция

Измерение в моче

Бета 2 микроглобулин β2-microglobulin (β2MG)

N-ацетил- β-d-аглюкоаминидаза

NAG = N-acetyl-β-d-glucosaminidase

Ретинол связывающий белок retinol binding protein (RBP),,

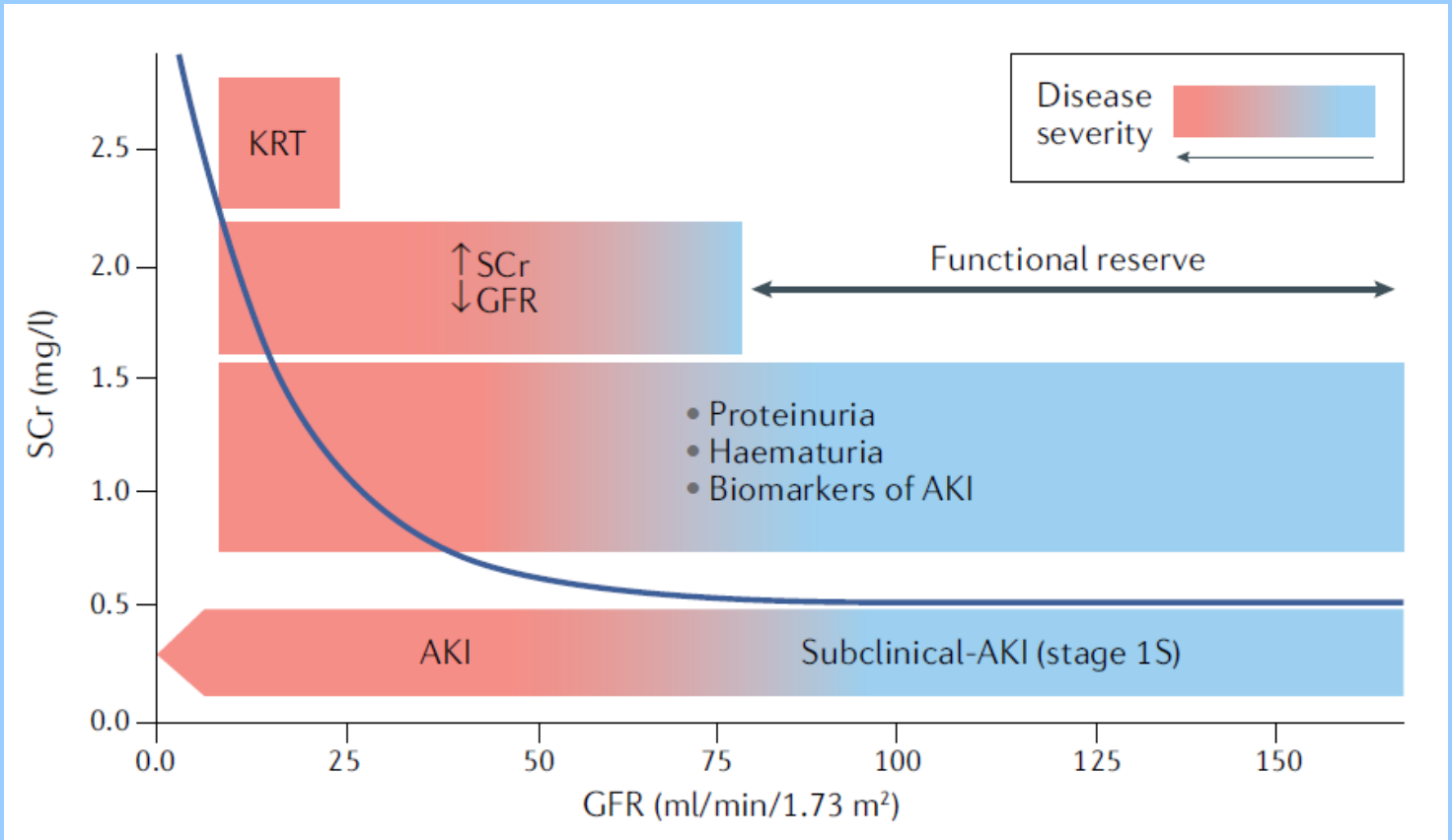
Белок связывающий жирные кислоты еченочного типа

liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)

Молекула повреждения почек 1 KIM-1: Kidney injury molecule 1,

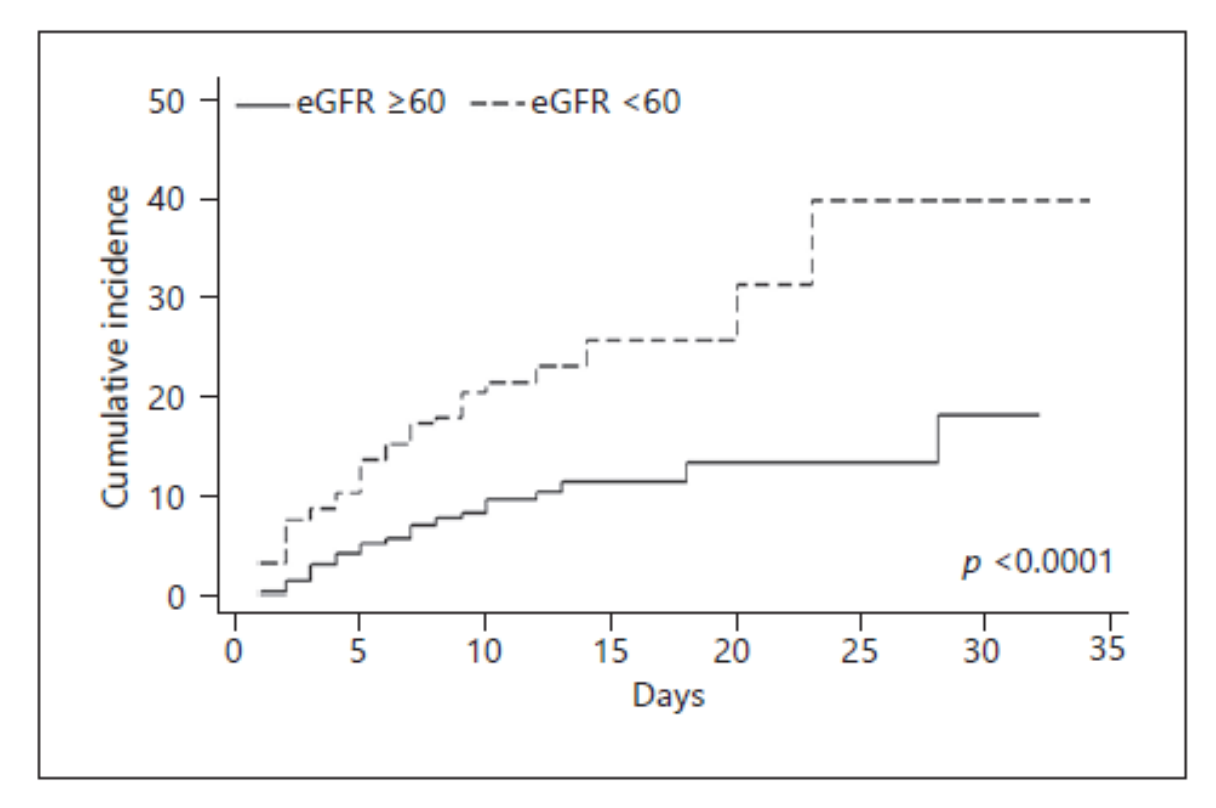
Цистатин С

COVID-19: динамика креатинина и утяжеление ренальной дисфункции

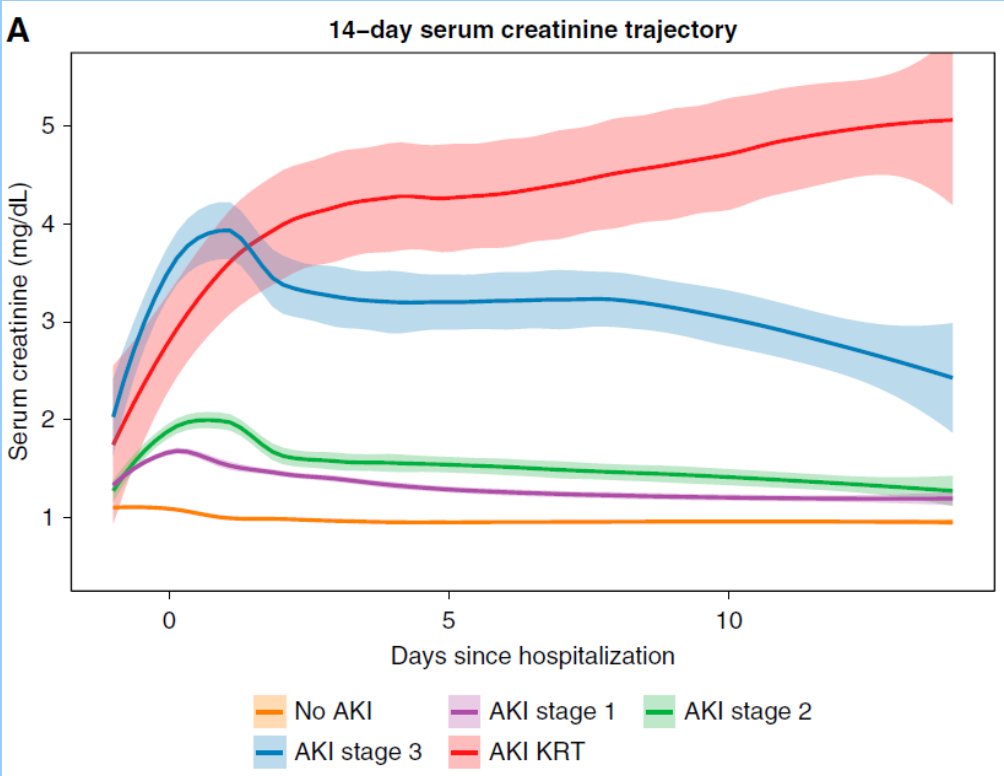


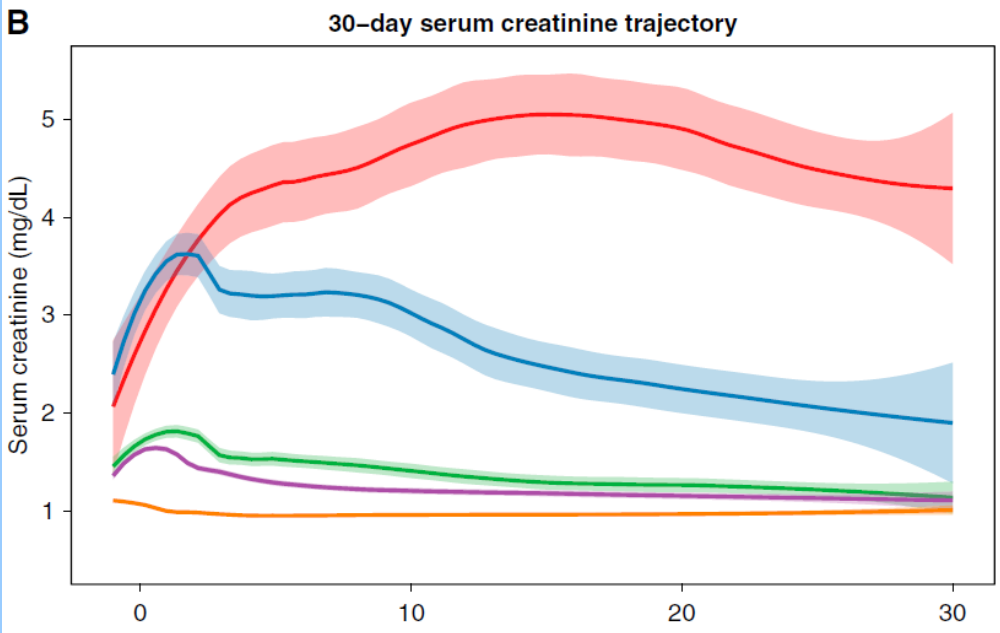
Legrand M, et al.Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2021 Nov;17(11):751-764

COVID-19: СКФ ниже - частота ОПП выше



Alasadi L, et L. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. Am J Nephrol. 2020;51(10):786-796.



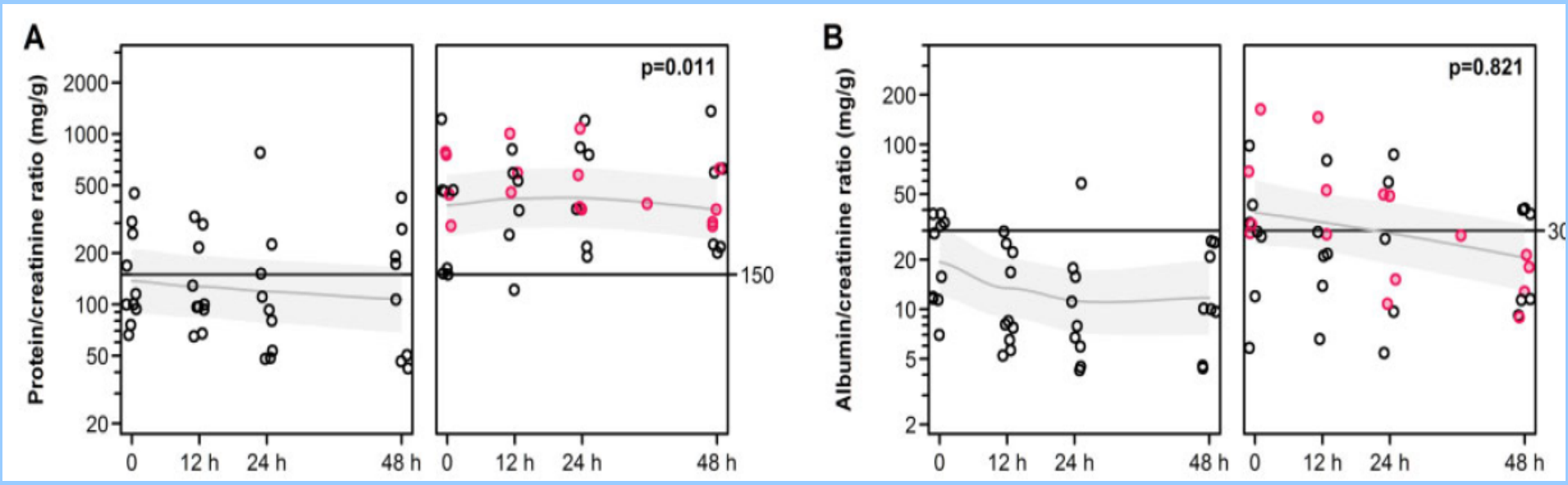


COVID-19: динамика сывороточного креатинина при острых повреждениях почек первой, второй и третьей стадии

Bowe B, et alAcute Kidney Injury in National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 31;16(1):14-25

COVID-19: протеинурия и альбуминурия

Без ОПП ОПП без ОПП ОПП

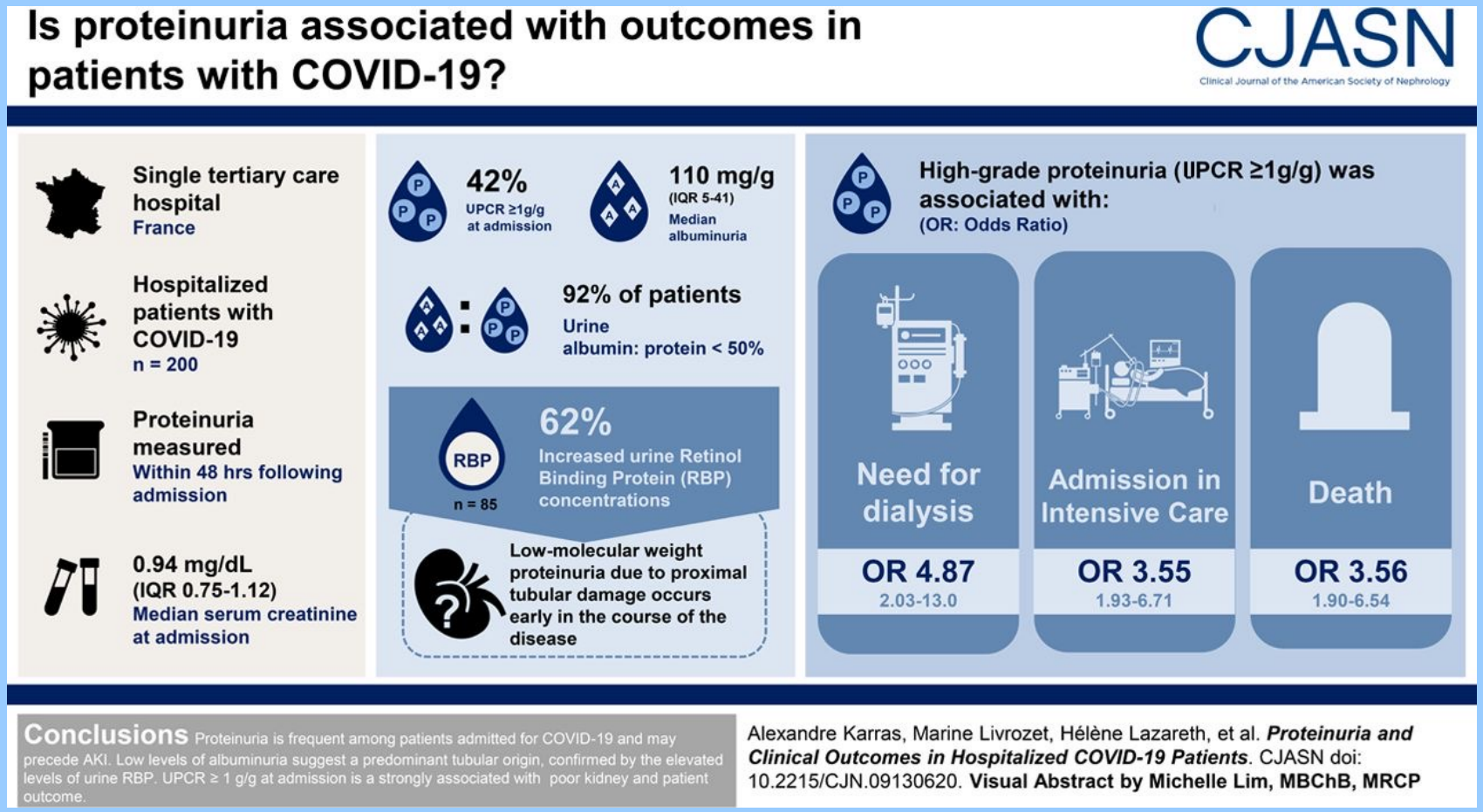


При ренальных осложнениях: тяжелая протеинурия, альбуминурия – от мягкой до умеренной

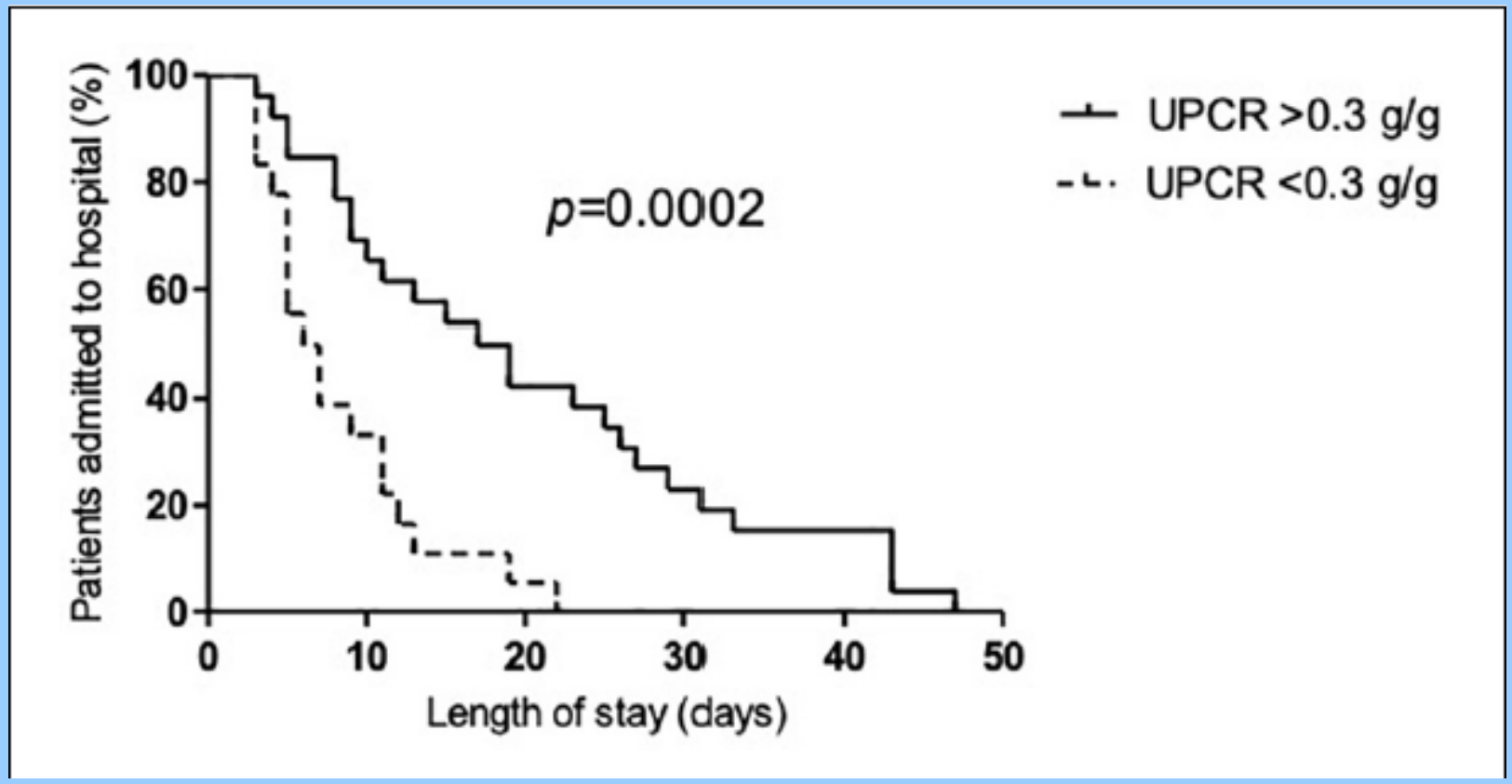
Husain-Syed F, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. Nephrol Dial Transplant. 2020 Jul 1;35(7):1271-1274.

COVID-19: протеинурия связана с рисками неблагоприятных исходов

n=200, отношения рисков:
диализ – 4,87; ОИТ -3,55, смерть – 3,56



COVID-19: протеинурия, длительность госпитализации

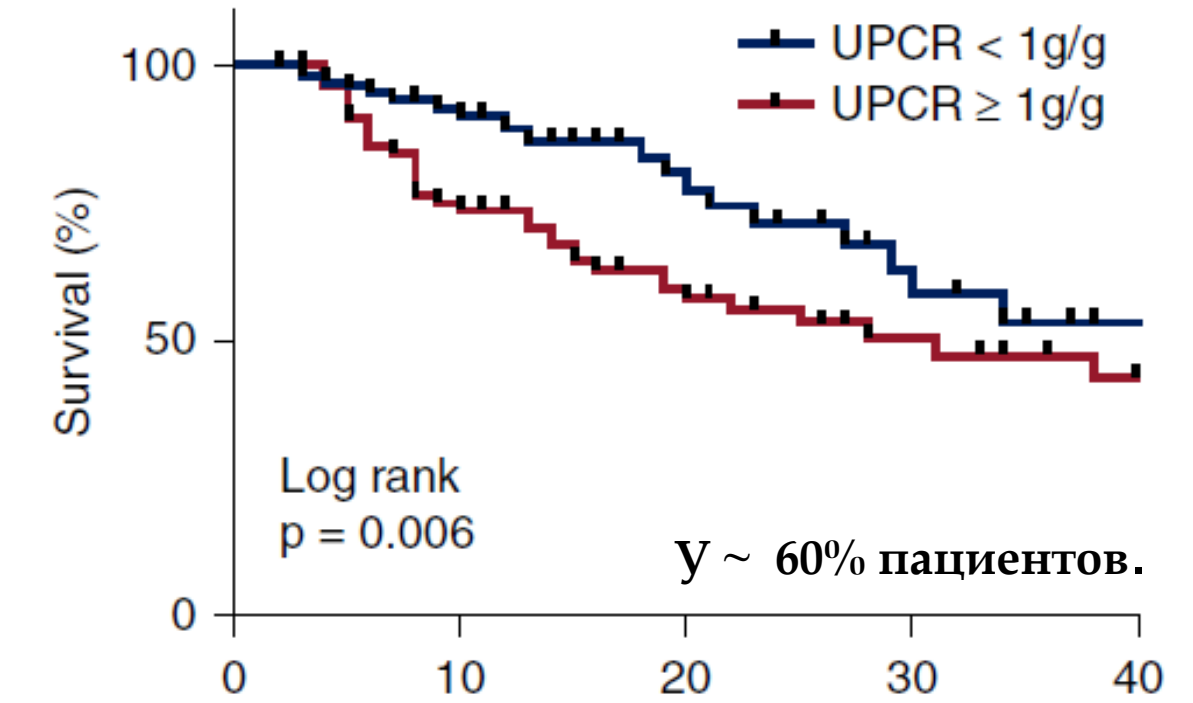


Ouahmi H , et al. Proteinuria as a Biomarker for COVID-19 Severity. Front Physiol. 2021 Mar 9;12:611772.

COVID-19: протеинурия, прогноз

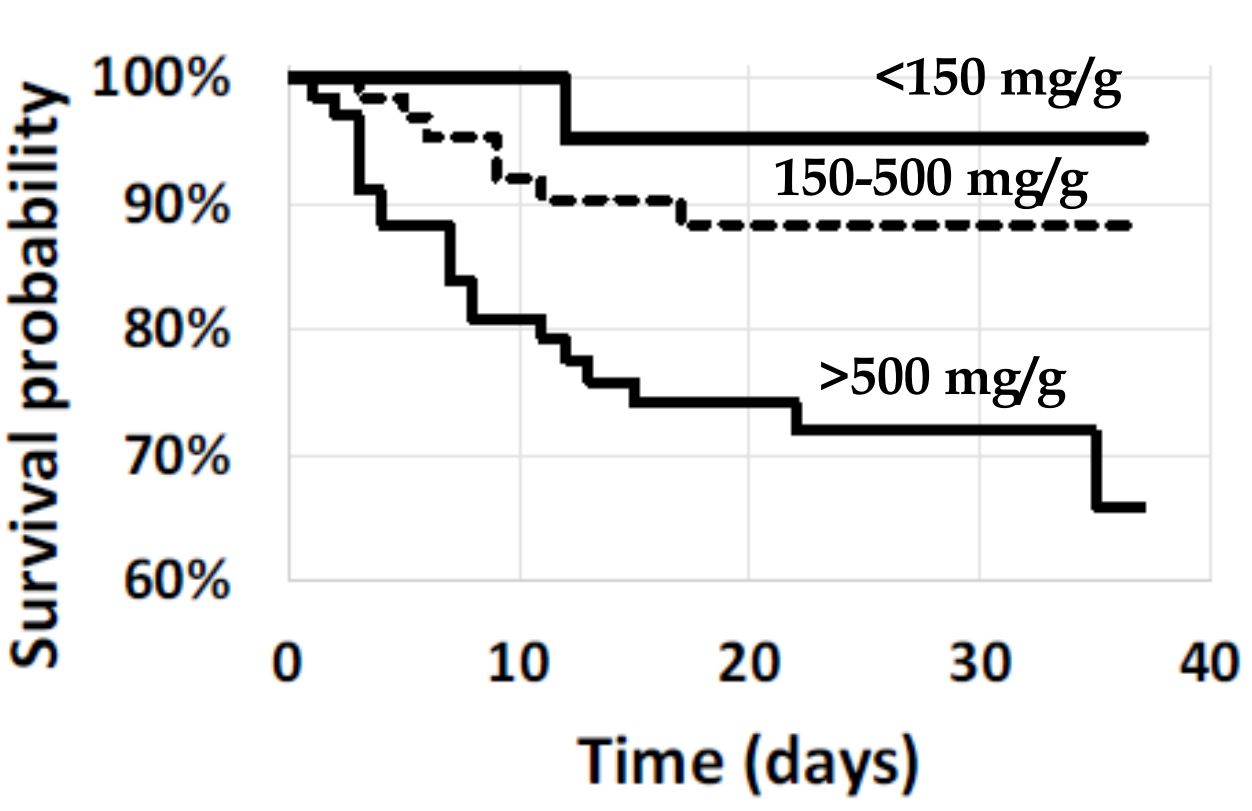
При поступлении > 1,1 г/г отношение рисков
4,8 – диализ,
3,0 – внутригоспитальная смерть , 3,0,
3,7 - ОИТ

Выживаемость



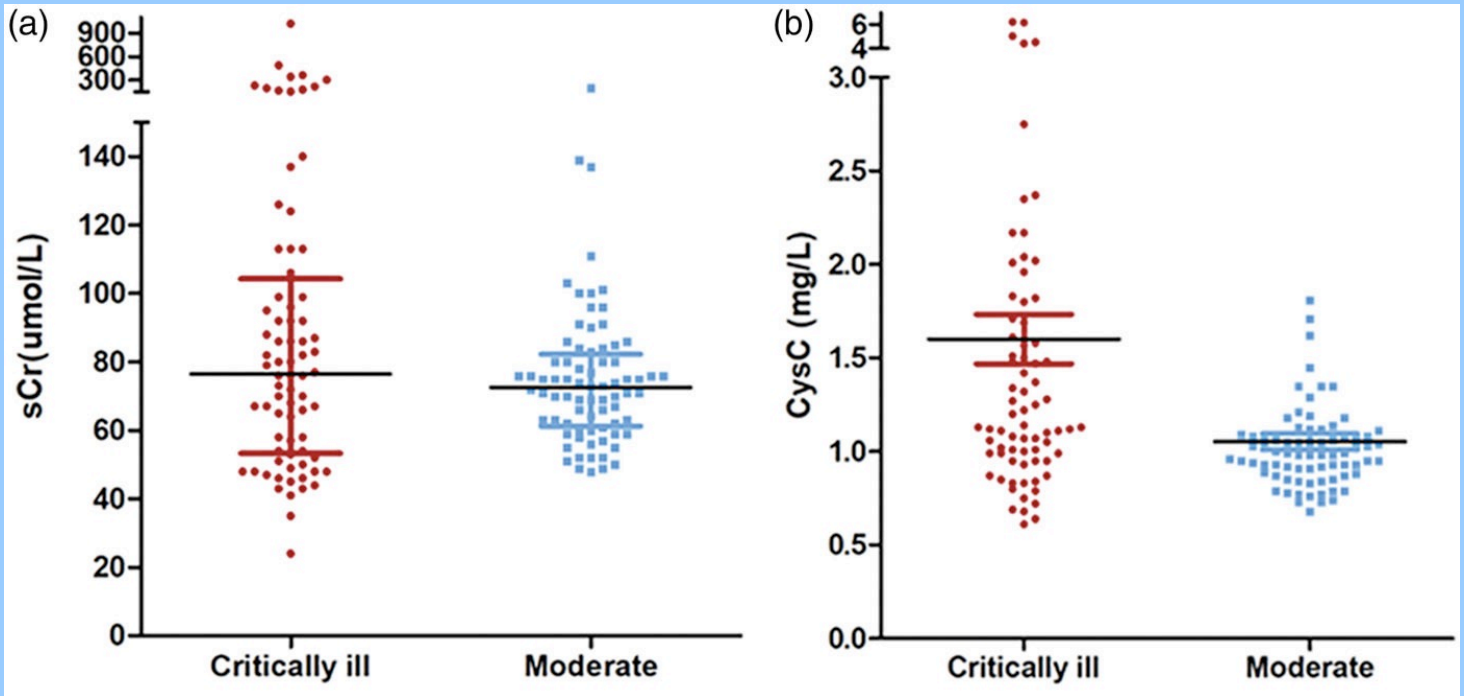
Karras A et al., Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Feb

COVID-19: тяжесть протеинурии и выживаемость



Huart J et al. Proteinuria in COVID-19: prevalence, characterization and prognostic role. J Nephrol. 2021 Apr;34(2):355-364.

COVID-19: цистатин С – точный индикатор СКФ



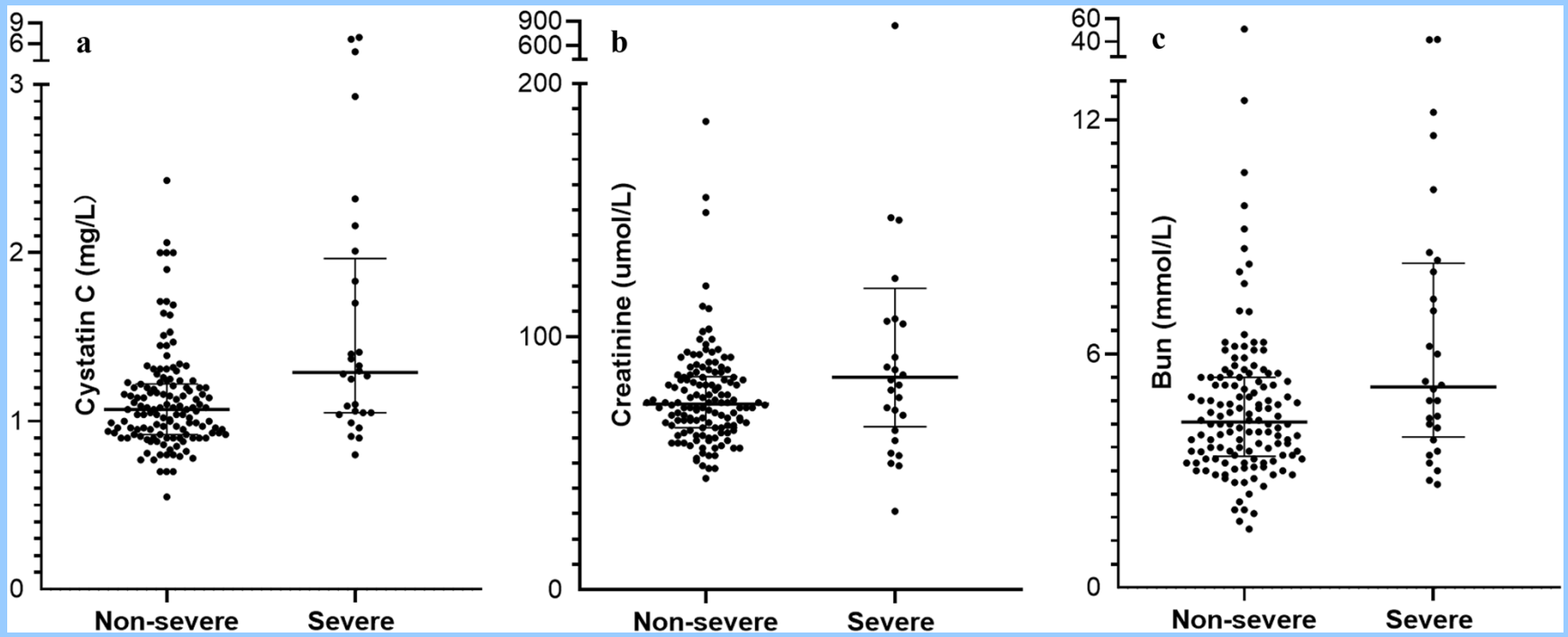
Критические пациенты ОИТ. СКФ (креатинин) - 85,45 мл/мин.
СКФ (цистатин С) - 60,6 мл/мин

При умеренном COVID-19 значения СКФ по креатинину и цистатину С совпадают.

Liu Y et al. Divergence between serum creatine and cystatin C in estimating glomerular filtration rate of critically ill COVID-19 Renal Failure, 2021, 43:1, 1104-1114

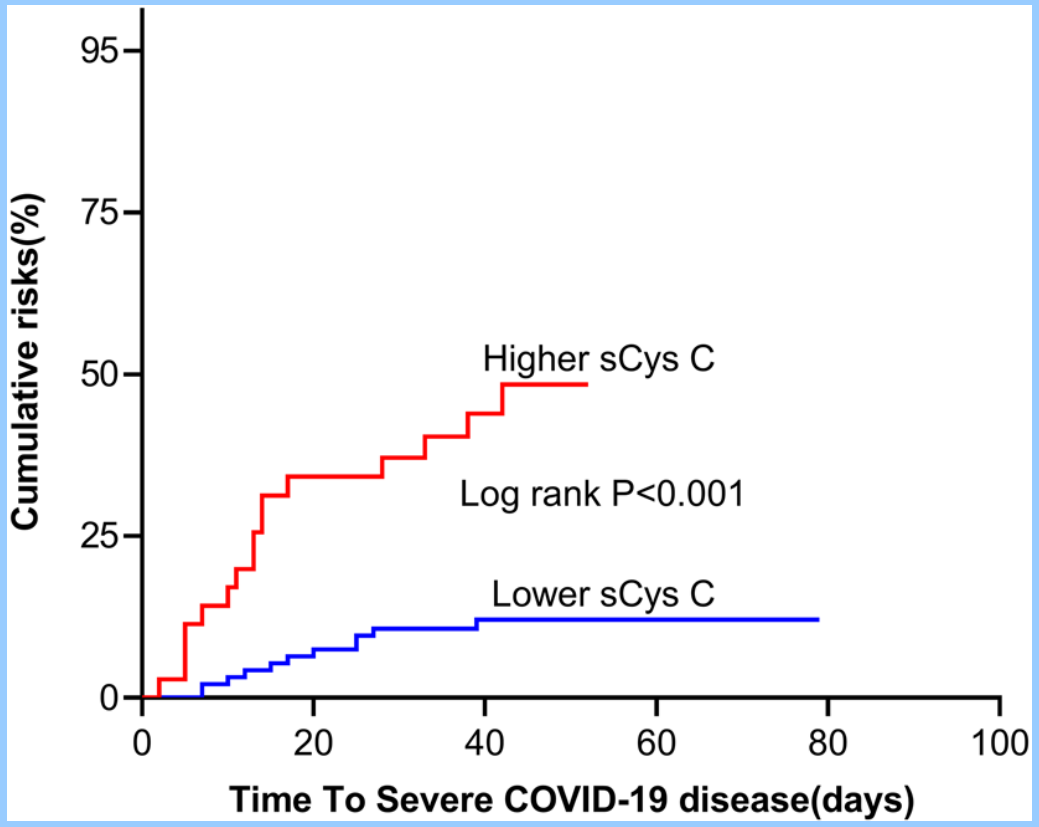
COVID-19: цистатин С – наиболее точный маркер ренальной дисфункции

Цистатин С **Креатинин** **Азот мочевины крови**



Lin L et al. The predictive value of serum level of cystatin C for COVID-19 severity. Sci Reports 2021, 11:21964

COVID-19: цистатин С и риск утяжеления заболевания

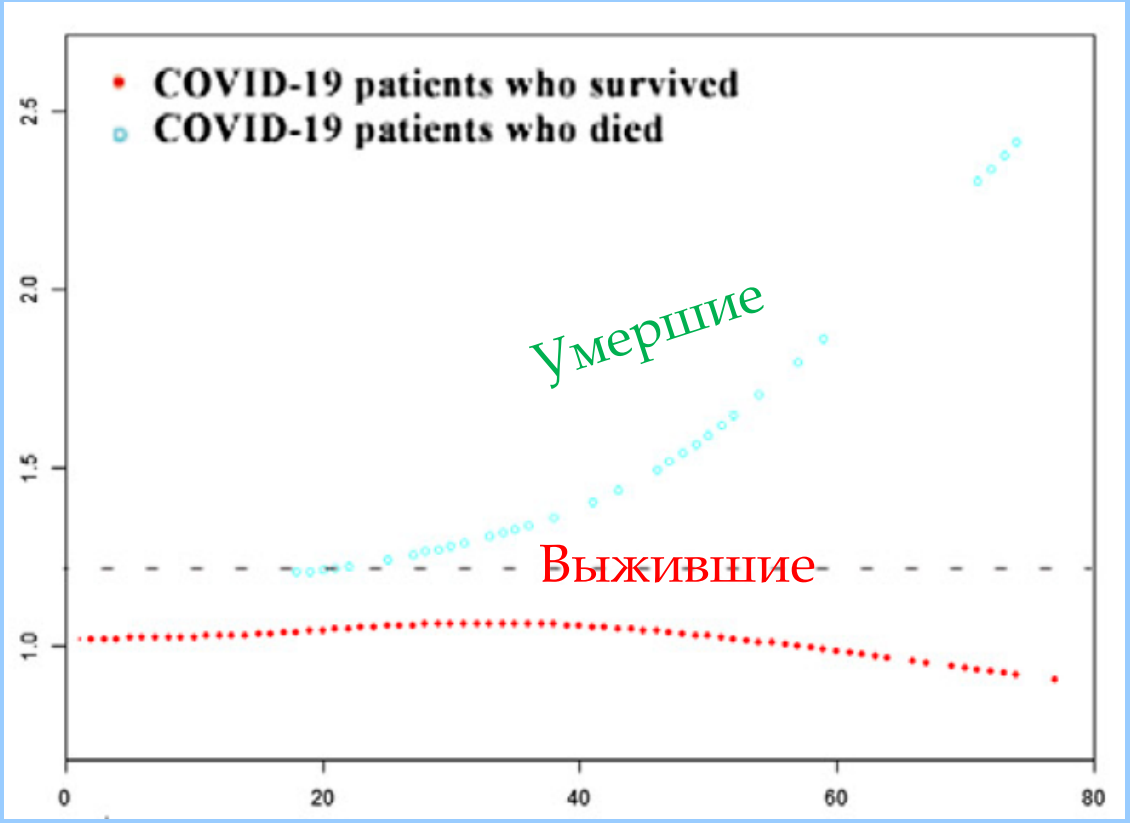


> 1.245 (mg/L)

< 1.245 (mg/L)

Lin L et al. The predictive value of serum level of cystatin C for COVID-19 severity. Sci Reports 2021, 11:21964

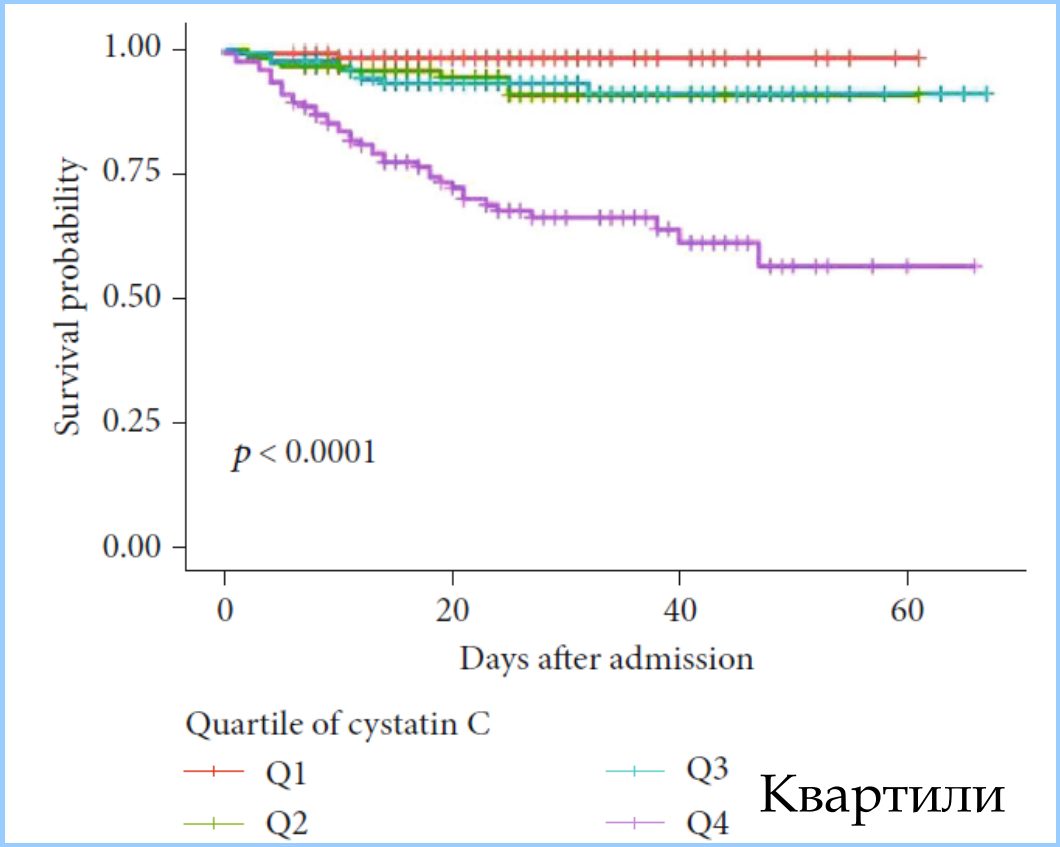
COVID-19: динамика цистатина С



Chen S et al., Comparing the Value of Cystatin C and Serum Creatinine for Evaluating the Renal Function and Predicting the Prognosis of COVID-19 Patients. Front Pharmacol. 2021 Mar 22;12:587816

COVID-19: Цистатин С и выживаемость

Выживаемость

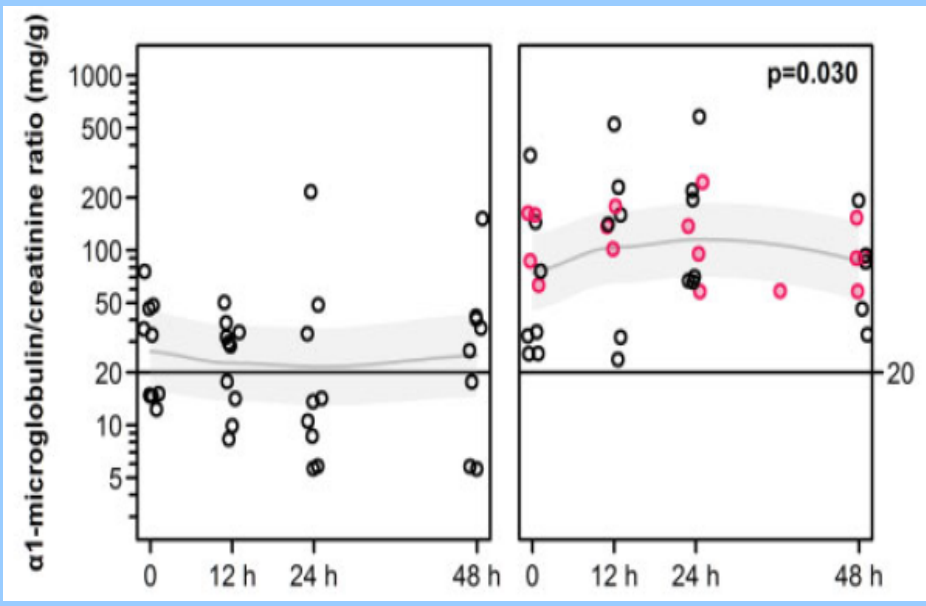


Квартили

Chen D Serum Cystatin C and Coronavirus Disease 2019: A Potential Inflammatory Biomarker in Predictng Critical Illness and Mortality for Adult Patients. Mediators Inflamm. 2020 Oct 8;2020:3764515

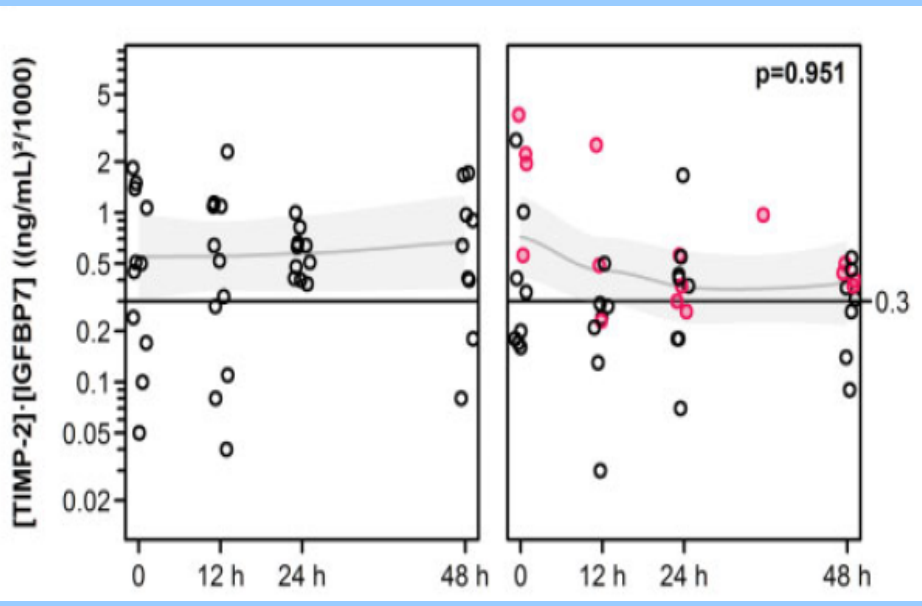
COVID-19: биомаркеры –тубулярной дисфункции, измерение в моче

Без ОПП ОПП



a1-microglobulin

без ОПП ОПП



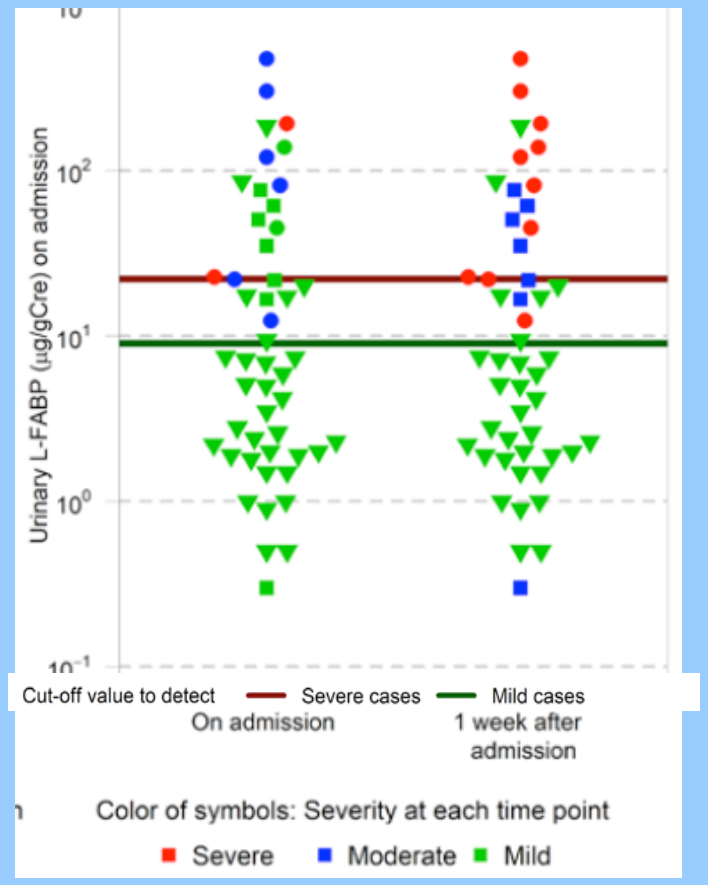
tissue inhibitor of metalloproteinases-2

Husain-Syed F, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. Nephrol Dial Transplant. 2020 Jul 1;35(7):1271-1274

COVID-19: маркер тубулярной дисфункции

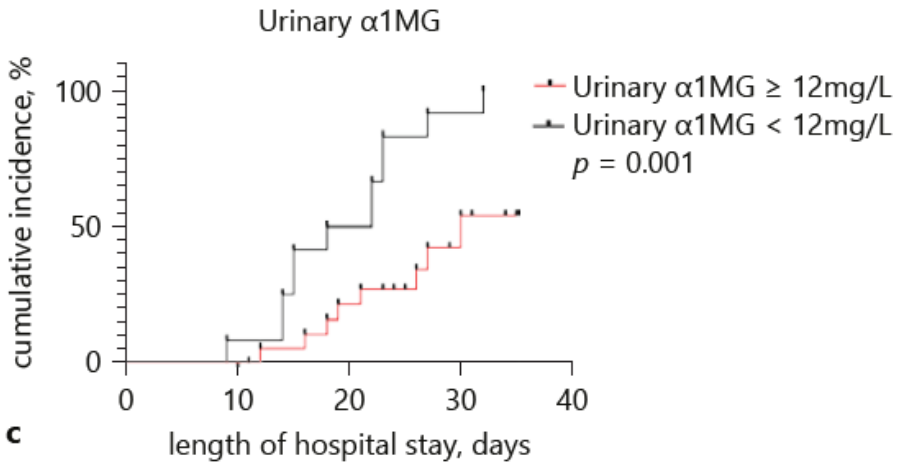
Белок связывающий жирные кислоты печеночного типа

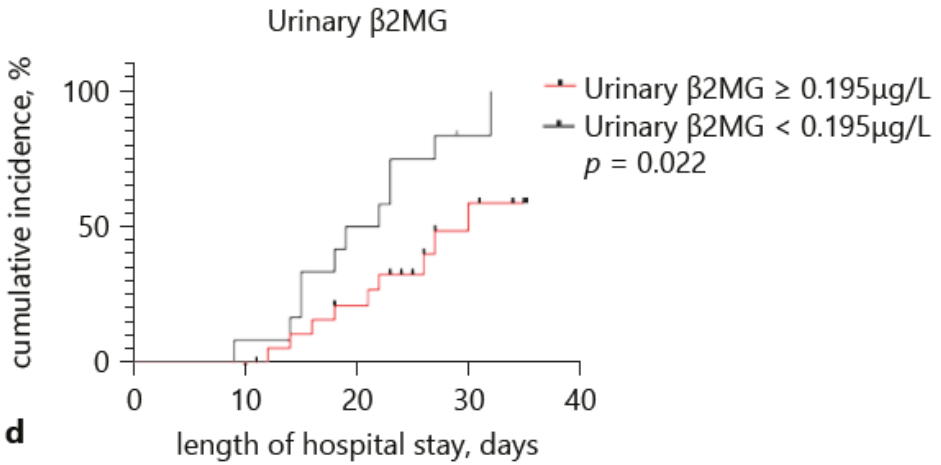
Urinary liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)



Katagiri D et al.,. Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Severity Using Urin Biomarkers. Crit Care Explor. 2020 Jul 31;2(8):e0170

COVID-19: биомаркеры тубулярной дисфункции, длительность госпитализации

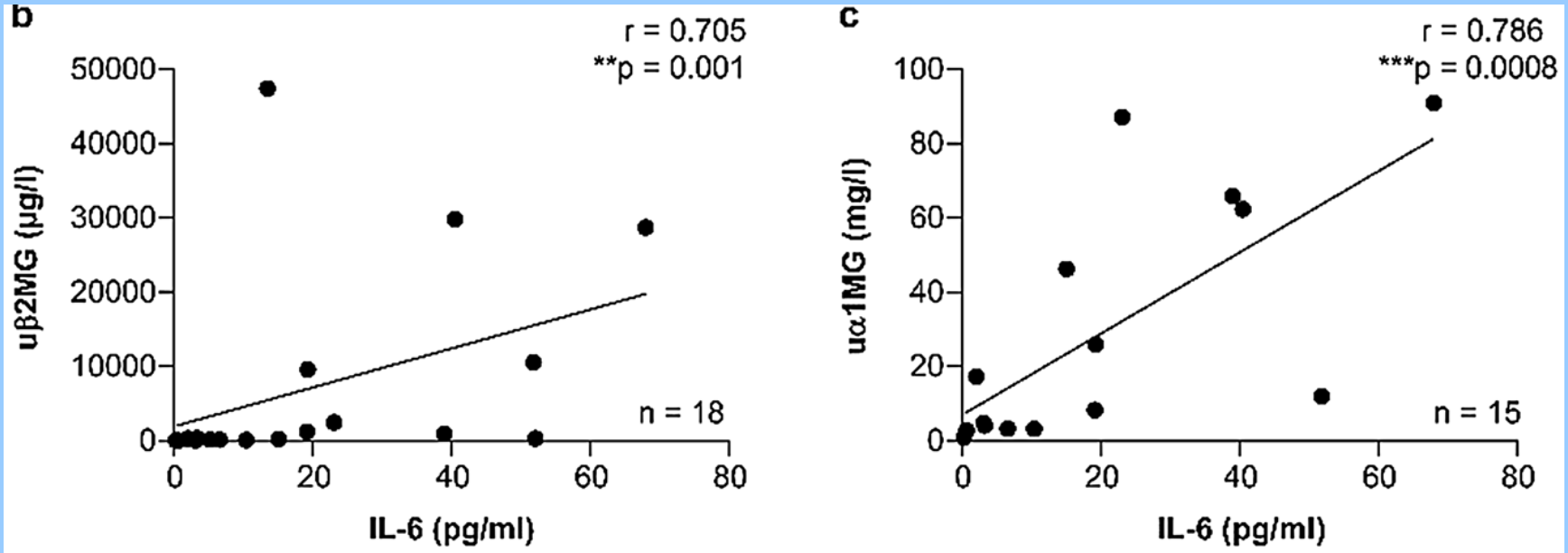




α1-microglobulin (α1MG) **β2-miroglobulin (β2MG)**

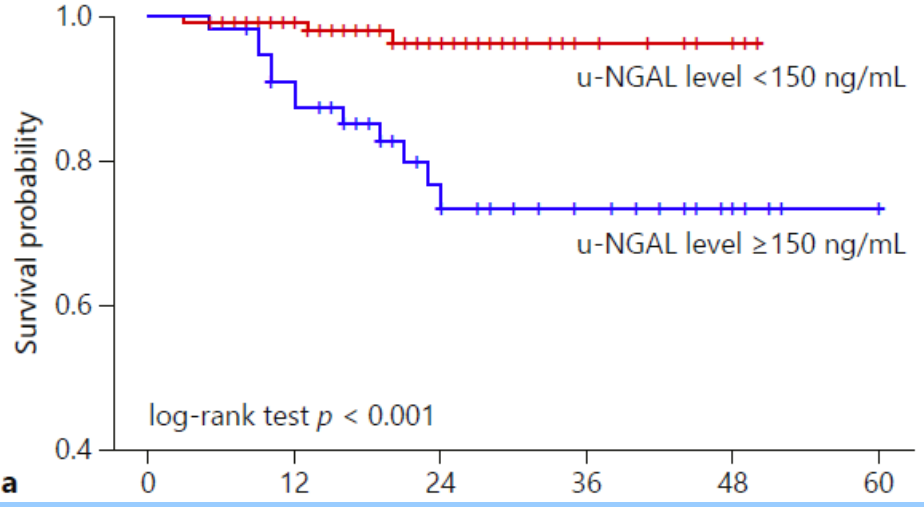
Sun DQ et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Nephron. 2020;144(7):347-350.

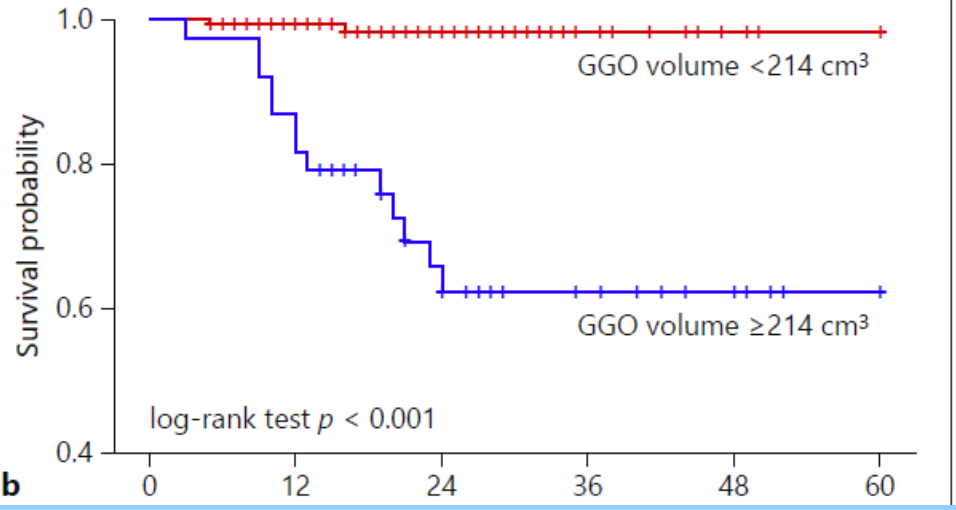
COVID-19: гипервоспаление индуцирует тубулярную дисфункцию



Fukao Y et al. COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. Clin Exp Nephrol. 2021 Nov;25(11):1240-1246

COVID-19: uNGAL, компьютерная томография, прогноз развития ОПП





NGAL

Зона «матового» стекла на КТ

CT ground-glass opacity (GGO) volume

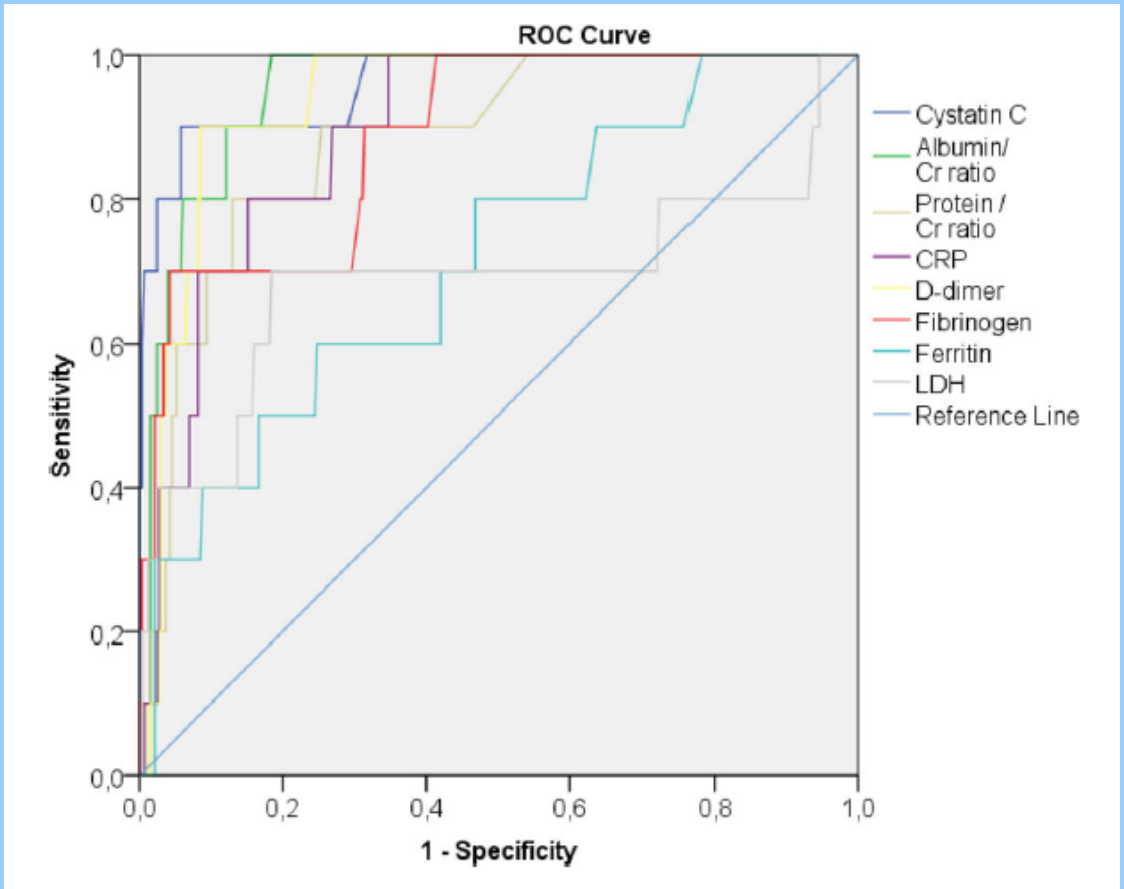
He L et al. Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients. Kidney Dis (Basel). 2021 Mar;7(2):120-130.

COVID-19: ранние биомаркеры ОПП

	AUC 95%CI	Cut-off value	Sensitivity (%) 95%CI	Specificity 95%CI
Cystatin C	0.96 (0.90–1.0)	1.00	90.0 (55.5–99.75)	88.5 (84.6–91.7)
Albumin/ creatinine ratio	0.95 (0.91to 0.98.9)	30	90.0 (55.5–99.7)	87.9 (83.9–91.2)
Protein/ creatinine ratio	0.88 (0.72–0.95)	150	80.0 (44.3–97.4)	83.0 (78.6–86.9)
CRP	0.89 (0.82–0.96)	5	90.0 (55.5–99.7)	69.7 (64.5–74.6)
D-dimer	0.94 (0.89–0.98)	0.5	90.0 (55.5–99.75)	86.7 (82.6–90.2)
Fibrinogen	0.88 (0.79–0.98)	328	90.0 (55.5–97.5)	67.9 (62.5–72.9)
Ferritin	0.72 (0.55–0.88)	36.5	80 (44.3–97.5)	53.1 (47.6–58.6)
LDH	0.68 (0.45–0.92)	260	70.0 (34.7–93.3)	81.2 (76.6–85.3)

Yildirim C et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. Nephrology (Carlton). 2021 Jan 27:10.1111/nep.13856

COVID-19: чувствительность и специфичность биомаркеров ренальных осложнений



Yildirim C et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. Nephrology (Carlton). 2021 Jan 27:10.1111/nep.13856

COVID-19: восстанавливаются ли функции почек после выписки?

Необходим мониторинг.

Из 5216 госпитализированных пациентов,

32% имели ОПП, 12% из них находились на ЗРТ. После выписки у 47% из них уровни сывороточного креатинина до исходных значений не восстановились.

Bowe B et al. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Dec 31;16(1):14-25.

Из 1993 пациентов у 35% через 6 месяцев после выписки была сниженная СК Ф

Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232 (2021)

Nalbandian A, et al. . Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615.

COVID-19: ренальные осложнения

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует почки
и вызывает в них
гломерулярные и тубулярные повреждения:
Фокально сегментарный гломерулосклероз
и Острый тубулярный некроз.
Для диагностики этих повреждений
необходимы биомаркеры гломерулярной
(измерение в крови)
и тубулярной дисфункции
(измерение в моче)

Цистатин С

В крови (s - serum, p - plasma)

Маркер гломерулярной дисфункции

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже фильтруется в почках, тем выше уровень в крови

При развитии ОПП начинает повышаться за 24-48 ч до клинической манифестации согласно креатинину

Однократное измерение позволяет рассчитывать значения СКФ

В моче (u - urinary)

Маркер тубулярной дисфункции

При нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах секретируется в мочу

Уровни в плазме и в моче практически не зависят:
- от мышечной массы,
- возраста,
- пола

sCys – uCysC

1 набор – 2 адаптации

В сыворотке крови:
при гломерулярной патологии

Мужчины		0,50 - 0,96 мг/л
Женщины		0,57 - 0,96 мг/л
Дети	< 1 месяца	1,37 - 1,89 мг/л
	1-12 месяцев	0,73 - 1,17 мг/л
	> 1 года	0,51 - 0,95 мг/л

В моче:
при тубулярной патологии

Норма	< 0,2 мг/л
Тубулярные заболевания	> 0.5 мг/л

При тубулярных патологиях возрастает до 200 раз

DiaSys Diagnostic System GmbH FRG

ДИАКОН

Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше

www.diakonlab.ru
sale@diakonlab.ru

142290, Пущино,
МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679
117452, Москва,
Тел\факс: (495) 975-78-12

Спасибо за внимание