

**Цистатин С – биомаркер для дифференциальной диагностики
гломерулярной и тубулярной дисфункции при развитии ОПП:
значение для реаниматологии и хирургии**

Вельков В.В.. АО «ДИАКОН»,

ХII Всероссийский Форум «Вопросы неотложной кардиологии-2019»,

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Москва, 06 ноября 2019 г.

Нужны ли новые критерии ОПП?

Цистатин С: один маркер – два диагноза:

в крови - гломерулярная дисфункция, в моче – тубулярная

От острой сердечной дисфункции к ОПП: патофизиология.

Дорога с двусторонним движением:

от сепсиса к ОПП и от ОПП к сепсису

**NGAL и С-реактивный белок при ОПП: о чем говорят
разные изоформы.**

Маркеры сепсиса при ОПП и без ОПП: «почувствуйте разницу»

Критические пациенты:

параллельная диагностика и мониторинг

гломерулярной и тубулярной дисфункции

и септических осложнений.

Диагностические критерии ОПП

RIFLE

Bellomo R et al et ADQI.
Crit Care 2004;8:204-212

	СКФ	Диурез
Risk Риск	↑ Cr x 1,5 или ↓ СКФ >25%	< 0.5мл/кг/ч x 6 ч
Injury Повреждение	↑ Cr x 2 или ↓ СКФ > 50%	< 0.5мл/кг/ч x 12 ч
Failure Несостоятельность (RIFLE-Fc)	↑ Cr x 3 или ↓ СКФ > 75% (или Cr ≥ 350 мкм/л при быстром ↑ Cr ≥ 44 мкм/л)	< 0.3мл/кг/ч x 24 ч или анурия x 12 ч
Loss Потеря функции	персистирующая ОПП = полная потеря выделительной функции почек > 4 недель	
ESKD (End Stage Kidney Disease) Терминальная стадия ХПН	конечная стадия поражения почек = полная потеря выделительной функции почек > 3 месяцев	

Стадия	Сывороточный Cr	Диурез
1	↑ Cr ≥ 26,4 мкмоль/л или ↑ Cr x 1,5-2 раза	< 0.5мл/кг/ч x 6 ч
2	↑ Cr x 2-3 раза	< 0.5мл/кг/ч x 12 ч
3	↑ Cr x 3 и более раз или Cr ≥ 354 мкмоль/л при быстром ↑ Cr ≥ 44 мкмоль/л или ЗПТ	< 0.3мл/кг/ч x 24 ч или анурия x 12 ч

AKIN

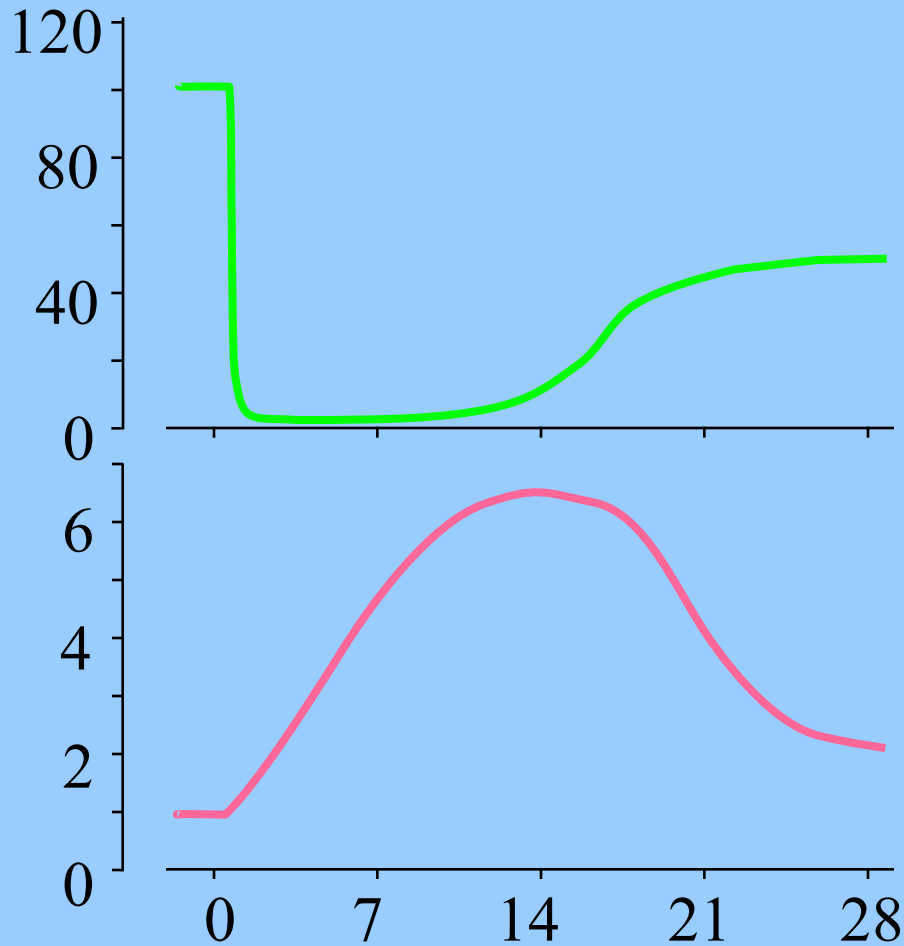
Mehta RL et al.
Acute Kidney Injury Network
Crit Care 2007;11: R31.

**Основаны на показателях снижения гломерулярной функции:
СКФ, диурез, креатинин**

Креатинин начинает «видеть» гломерулярную дисфункцию при ОПП «когда уже поздно»

СКФ при развитии ОПП, мл/мин

Золотой стандарт; экзогенный маркер

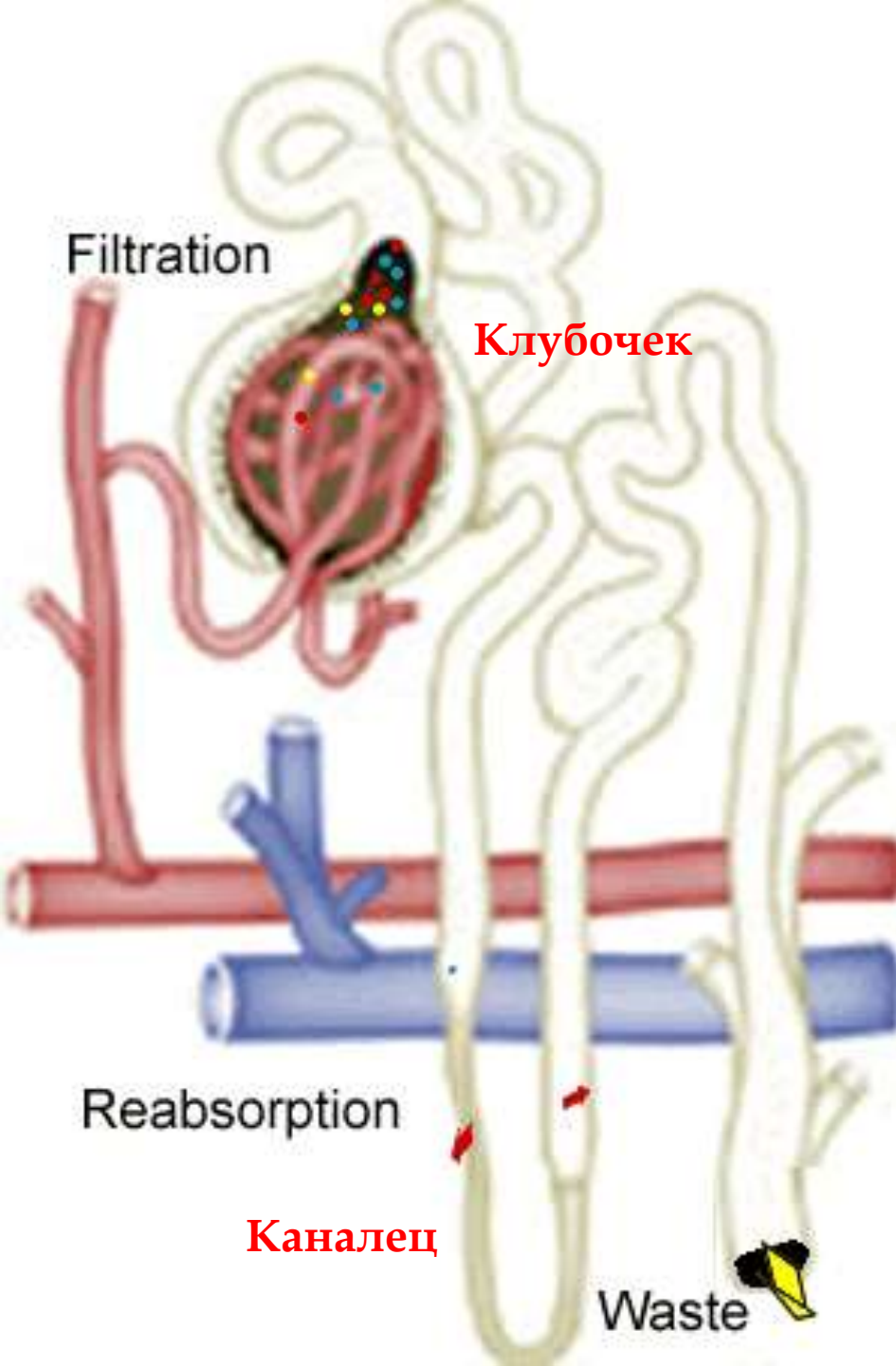


Сывороточный креатинин (мг/дл)

**«Измерение сывороточного креатинина
для выработки надежного терапевтического
вмешательства при ОПП**

бесполезно

**и аналогично ожиданию 2-3 дней перед
началом терапии пациентов с ишемическим
инсультом, инфарктом миокарда
и острым неврологическим инсультом»**



Новая концепция
развития ОПП
«сначала канальцы,
потом клубочки»

Тубулярная система является центром как патофизиологии ОПП , так и возможного восстановления после ОПП.

При развитии ОПП проксимальные канальцы и тонкие восходящие петли играют роль сенсоров повреждающих стимулов и затем - эффекторов прогрессирования ОПП

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 ОПП «лучше», чем 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»**

Принципиальное отличие ОПП от ОПН:

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



Subclinical AKI: ready for primetime in clinical practice?

Jill Vanmassenhove¹ · Wim Van Biesen¹ · Raymond Vanholder¹ · Norbert Lameire¹

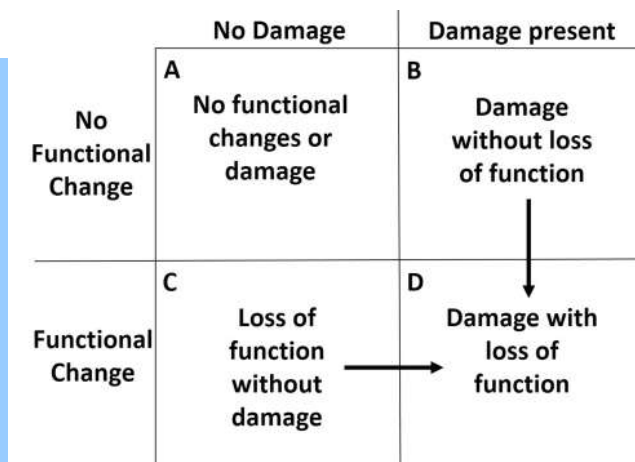
Received: 26 October 2018 / Accepted: 3 December 2018
© Italian Society of Nephrology 2018

A) ни признаков, ни утраты функции - ОПП нет;

(B) признаки повреждения, но без утраты функции; (тубулярное повреждение) – субклиническое ОПП;

(C) функциональные изменения, но без признаков повреждения (ОПП согласно критериям RIFLE/ AKIN/ KDIGO);

(D) Признаки повреждения и утрата функции – ОПП согласно и критериям RIFLE/AKIN/KDIGO и тубулярной дисфункции



Entities of AKI by damage and dysfunction (or both). a No AKI. b AKI with tubular Damage (biomarker-positivity) (subclinical AKI). c AKI with dysfunction (RIFLE/AKIN/KDIGO). d AKI with tubular damage (biomarker-positivity) and dysfunction (RIFLE/AKIN/KDIGO). Arrows indicate the potential progression from subclinical AKI (b) to AKI (d) and from hemodynamic AKI (c) to AKI (d). (

На пути к новым критериям ОПП: RIFLE + **тубулярный биомаркер**

No AKI **ОПП нет**
RIFLE-negative **RIFLE отр.**
Biomarker-negative **Маркер отр.**

AKI with tubular damage **ОПП с тубулярным повреждением**
RIFLE-negative **RIFLE отр.**
Biomarker-positive **Маркер положительный**

AKI with function loss **ОПП с утратой функции**
RIFLE-positive **RIFLE положит.**
Biomarker-negative **Маркер отр.**

AKI with function loss and tubular damage **ОПП с утратой функции и тубулярным повреждением**
RIFLE-positive **RIFLE положительный**
Biomarker-positive **Маркер положительный**

В большинстве случаев самая ранняя стадия ОПП – развитие тубулярной дисфункции, которое происходит при еще сохраненной гломерулярной функции.

Ronco C et al. **Subclinical AKI** is still AKI. Crit Care. 2012;16(3):313.

Haase M, Kellum JA, Ronco C. **Subclinical AKI**—an emerging syndrome with important consequences. Nat Rev Nephrol. 2012;8(12):735-9

Гломерулярные и тубулярные биомаркеры

Гломерулярная функция

Markers of glomerular function:

Cystatin C
NGAL
RBP
Hepcidin

Тубулярная функция

Markers of tubular function:

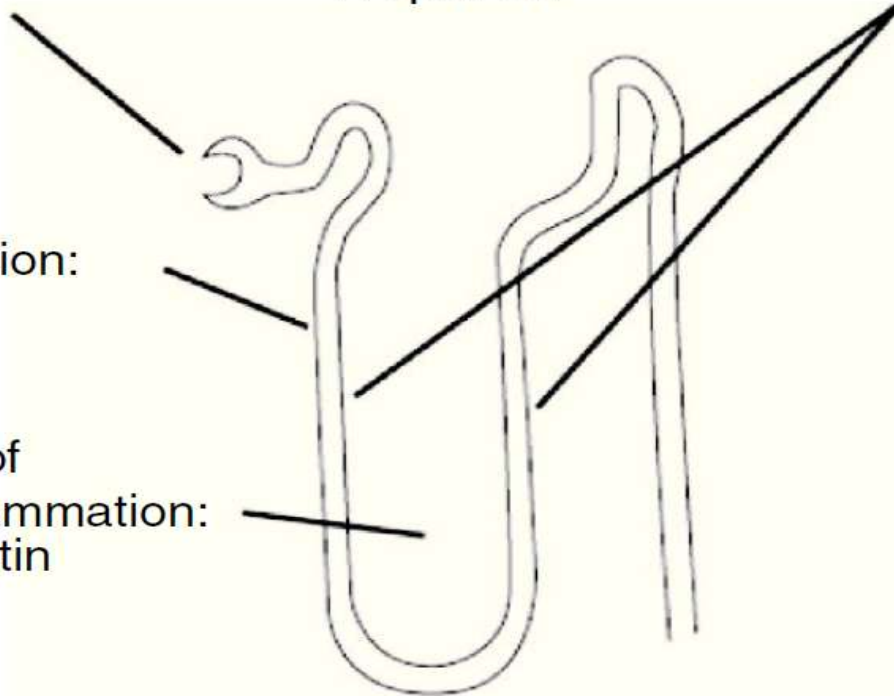
Cystatin C
NGAL
RBP

Ренальное воспаление

Markers of renal inflammation:

Calprotectin
HGF
IL-18

Nephron



Тубулярное повреждение

Markers of tubular damage:

NAG
 α -GST
 π -GST
 γ -GT
NGAL
KIM-1
RBP
L-FABP
 α 1/ β 2 microglobulin
IGFBP7
TIMP-2
microRNA
Netrin-1
Clusterin

g-GT, g-glutamyl transpeptidase; GST, glutathione S-transferase; HGF, hepatocyte growth factor; IGFBP-7, insulin-like growth factor-binding protein 7; IL-18, interleukin 18; KIM-1, kidney injury molecule; L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein; NAG, N-acetyl-d-glucosaminidase; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; RBP, retinol-binding protein; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinases

Цистатин С

Белок семейства цистатинов (13 Кда) –

Ингибитор цистеиновых протеаз

Синтезируется *всеми* ядродержащими клетками с постоянной скоростью

и выходит в кровоток.

Полностью фильтруется в клубочках,

Полностью реабсорбируется и расщепляется в канальцах,

Имеет 100% клиренс

В норме в моче практически не определяется

u-Цистатин С – маркер тубулярной дисфункции

Уровни u-цистатина С в моче (u-urinary) - маркер эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах

u-цистатин С:

Верхний референсный предел - 0,28 мг/л, не зависит от пола и возраста.

« Измерение u-цистатина является точным.

Высокая стабильность и отсутствие интерференций делают измерение u-цистатина С рутинным биохимическим тестом»

Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L et al. Measurement of urinary cystatin C by particle enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability, and reference range.

Ann Clin Biochem 2004;41(Part 2):111-118. .

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

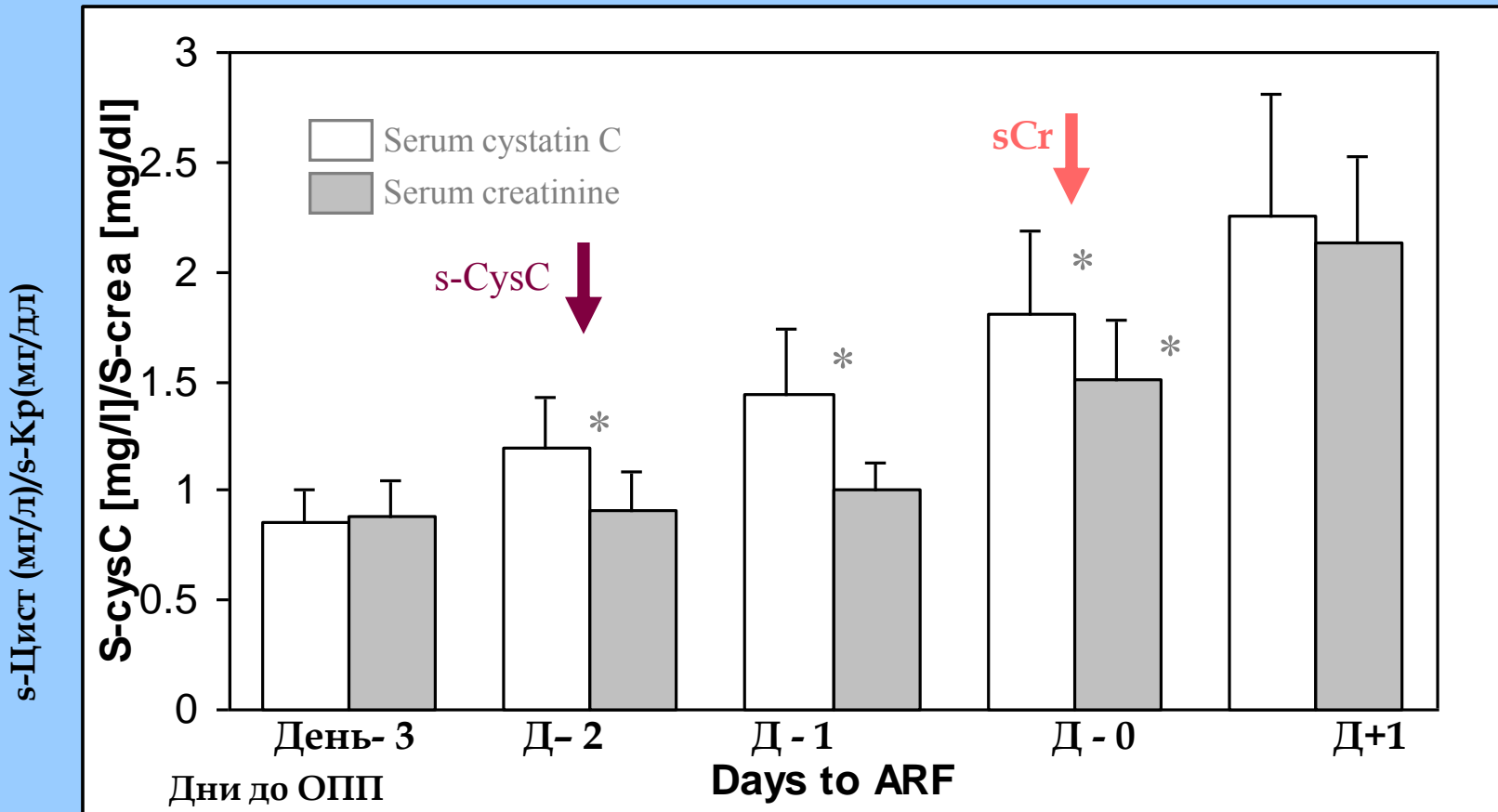
При нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах секретируется в мочу

Уровни в плазме и в моче практически не зависят:

- от мышечной массы,**
- возраста,**
- пола**

s-Цистатин С предсказывает ОПП раньше, чем креатинин

s-Cyst C predict ARF earlier than sCr Serum cystatin C is an early, predictive biomarker of AKI, which outperforms serum creatinine in the heterogeneous emergency department setting



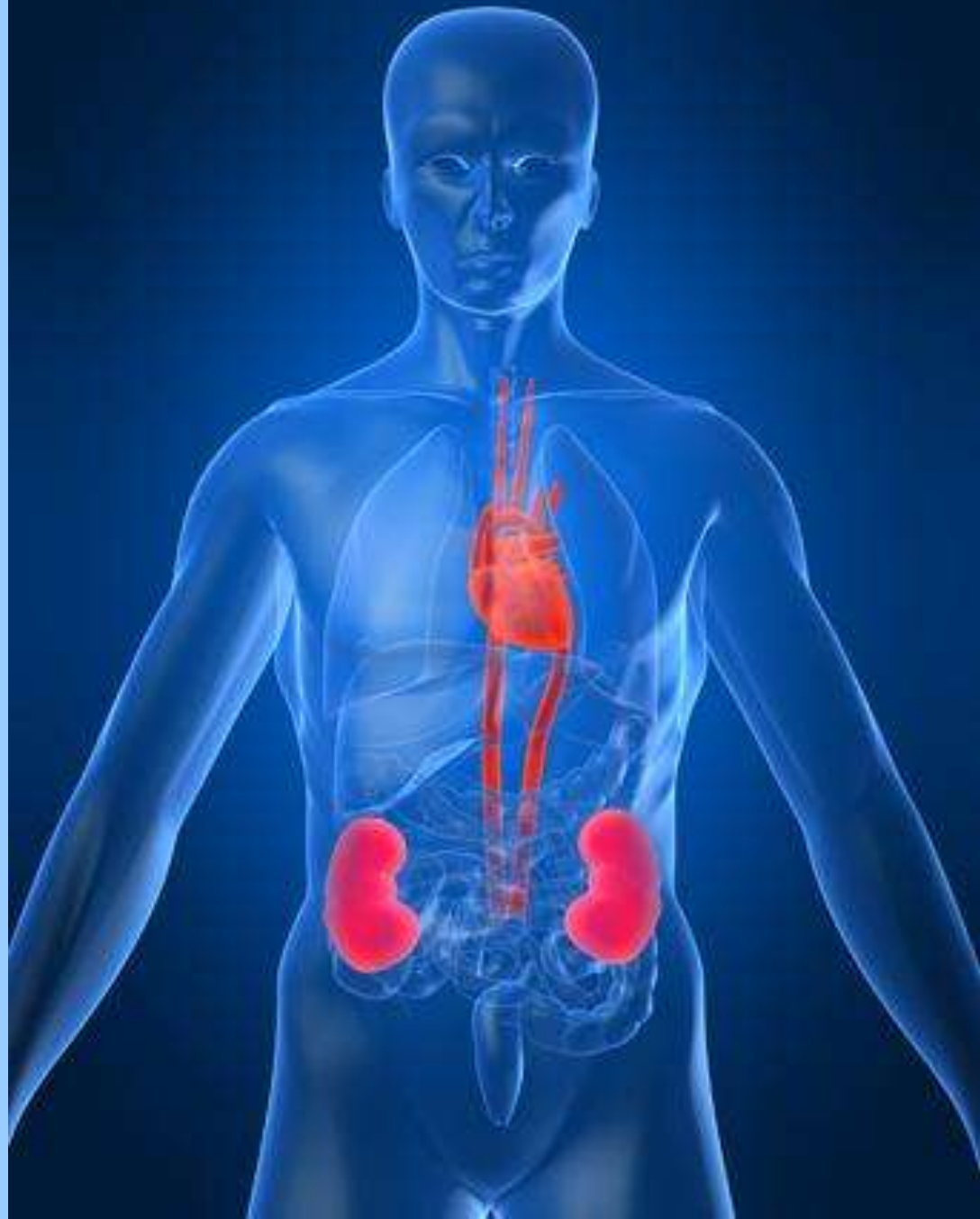
s-Cyst C and sCr on the three days prior to ARF (R-day -3 to R-day -1) and on the day ARF was detected by creatinine (R-day 0) in ARF patients and controls

ОСН < - > ОПП



Кардиоренальный синдром -

патологическое
расстройство
сердца и почек,
при котором острая
или хроническая
дисфункция
одного из этих органов
ведет к острой
или хронической
дисфункции другого



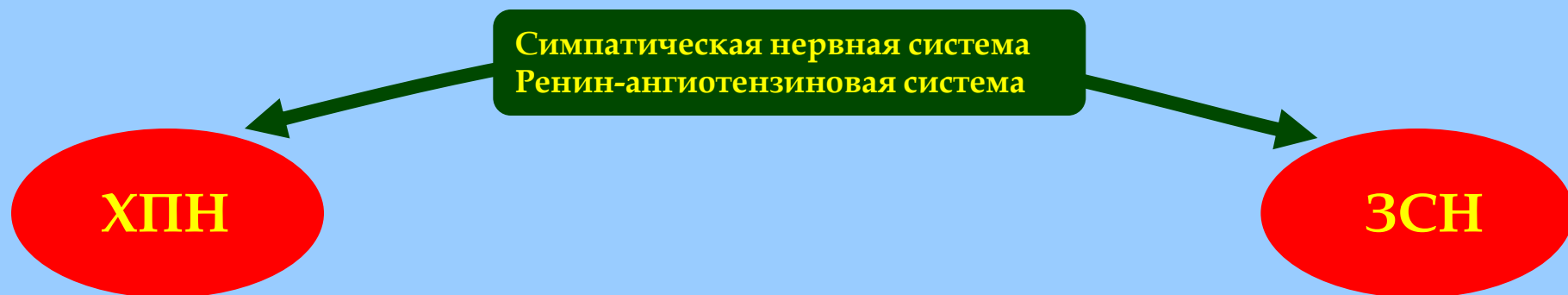
Кардиоренальный риск



У ~ 25% пациентов при поступлении с ОДСН развивается ОПП
ОПП осложняет течение ХСН

Сердечная и ренальная недостаточность взаимосвязаны с помощью симпатической нервной системы

Heart and Kidney Failure are Linked through the Sympathetic Nervous System



- Сердце и почки могут непосредственно взаимодействовать за счет:
 - Симпатической нервной системы,
 - Ренин-ангиотензиновой системы,
 - Воспаления,
 - Активных форм кислорода,
 - Баланса NO

Efstratiadis G et al. *Hippokratia* 2008;12:11-16;

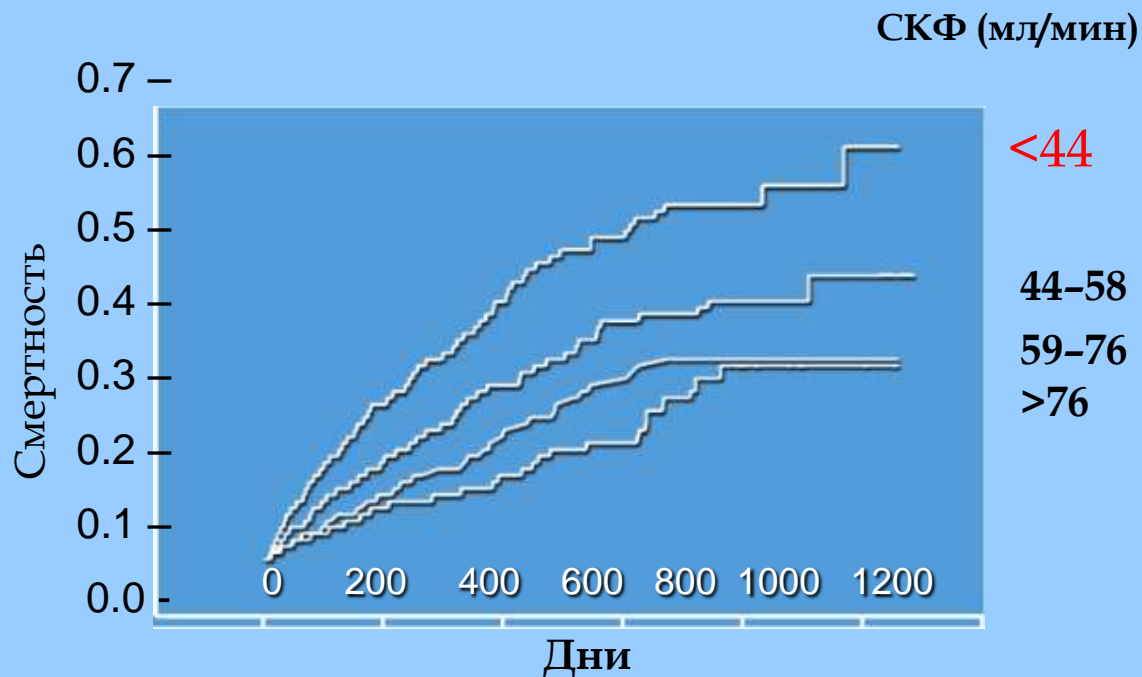
Jie KE et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F932-F944;

Ronco C et al. *Blood Purif* 2009;27:114-126

При сердечной недостаточности ренальная дисфункция повышает летальность

Renal Function Is Associated With Increased Morbidity and Mortality in HF

Связь СКФ с летальностью у 1906 пациентов с застойной СН



При СН ренальная дисфункция сильный предиктор летальности

Цистатин С – маркер преклинического заболевания почек

Преκлиническое заболевание почек характеризует лиц:

- без клинических заболеваний почек,
- с СКФ по креатинину > 60 мл/мин/1,73 м²;
- с повышенным сывороточным цистатином С $\geq 1,0$ мг/л.

*Преκлиническое заболевание почек –
независимо от других факторов обуславливает: риск
развития клинических заболеваний почек
и риск развития ССЗ*

Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ., Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 270-275

Shlipak MG. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making . Am J Kidney Dis 2008; 51:358-61

•

s-Цист С – маркер «преклинической» ренальной дисфункции

s-Cystatin C - the Marker of a "Preclinical" state of kidney dysfunction

Наблюдение: 3659 пожилых лиц

без известных заболеваний почек

СКФ по креатинину ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) - норма,

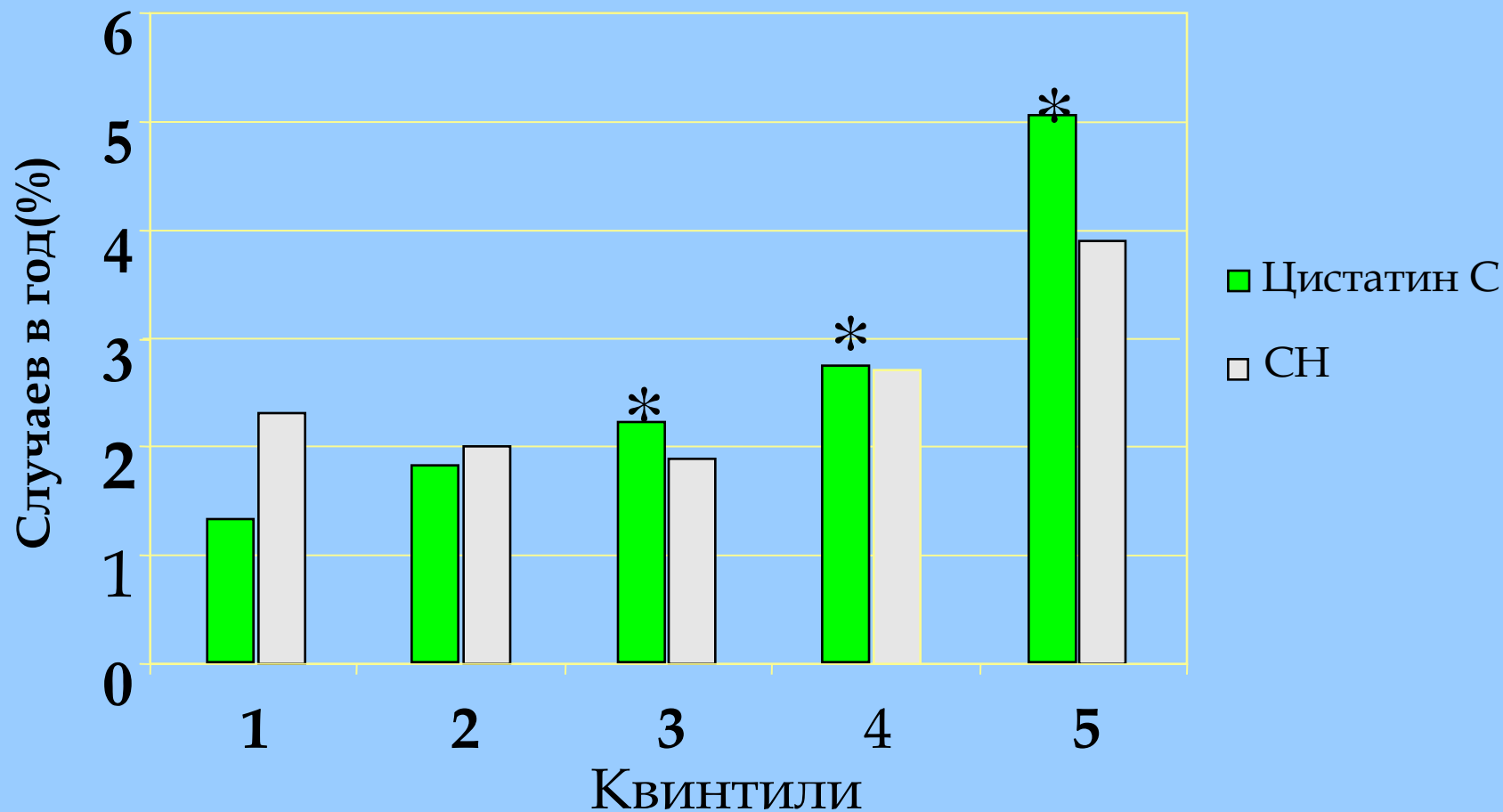
Наблюдение – 9,3 лет

Повышение s-Цистатина С $\geq 1,0$ мг/л

было связано с повышенным риском:

- смерти,
- инсульта,
- ИМ,
- Сердечной недостаточности,
- Развития и прогрессирования ХПН,

Цистатин С - индикатор тяжести ОКС и сердечной недостаточности



**sCysC – предиктор кардиоваскулярных рисков
в расчете на стандартное отклонение (0,18 мг/л)
уровня цистатина С**

Исход	Отношение рисков	95% CI
Смерть	1,33	1,25-1,40
Кардиоваскулярная смерть	1,42	1,30-1,54
Некардиоваскулярная смерть	1,26	1,17-1,36
Сердечная недостаточность	1,28	1,17-1,40
Инсульт	1,22	1,08-1,30
ИМ	1,20	1,06-1,36

Повышенный sCysC не является непосредственной причиной ССЗ: мета-анализ

Многочисленные эпидемиологические исследования: высокие уровни sCysC ассоциированы с риском ССЗ независимо от ренальной функции, определяемой по креатинину.

Мета-анализ:

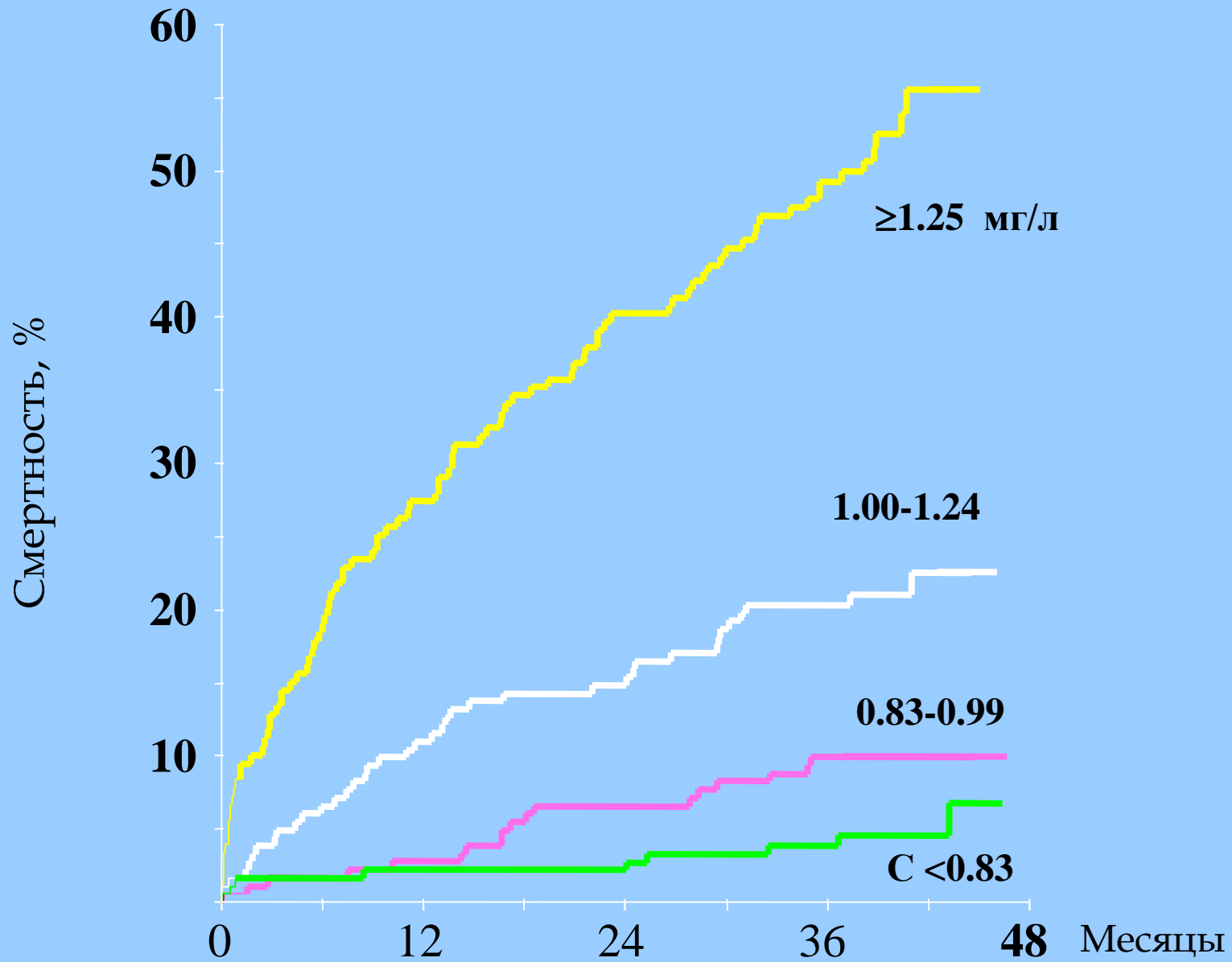
16 проспективных исследований (n = 76,481) с 37 126 измерениями sCysC ;
43 генетических исследования, лица с высоким sCysC, (n = 252,216),
63 292 случаев ССЗ

Причинно-следственной связи между повышенным sCysC и любыми индивидуальными компонентами ССЗ не обнаружено.

A causal effect of cystatin C was not detected for any individual component of CVD.

van der Laan SW et al. Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. J Am Coll Cardiol. 2016, 30;68(9):934-45.

s-Цистатин С - и прогноз летального исхода



«s-Цистатин С может быть рекомендован
- для рутинного скрининга
- преклинических
и клинических заболеваний почек и
- для оценки риска сердечно-сосудистых
осложнений у мужчин старше 55 лет
и у женщин старше 60 лет».

s-Cyst C could be recommended for routine screening of preclinical and clinical kidney diseases and for risks assessment of their cardiovascular complications in men older 55 years and women older 60 years

**Shlipak MG. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making .
Am J Kidney Dis 2008; 51:358-61**



sCysC – предиктор ОПП: мета-анализ

30 проспективных исследований в 15 странах,
n= 4247, ОПП развилось у 982 (23,1%).

Чувствительность

Специфичность

Time	Время	Study number	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUROC (95% CI)
All settings	0 h При поступлении	12	0.79 (0.70, 0.86)	0.82 (0.74, 0.88)	0.88 (0.84, 0.90)
1–12 h		9	0.75 (0.70, 0.80)	0.72 (0.68, 0.76)	0.80 (0.76, 0.83)
24 h		16	0.82 (0.69, 0.90)	0.83 (0.76, 0.89)	0.89 (0.86, 0.92)
48 h		7	0.76 (0.60, 0.88)	0.87 (0.76, 0.93)	0.89 (0.86, 0.92)
1–6 h after cardiac surgery		5	0.73 (0.65, 0.80)	0.68 (0.62, 0.74)	0.77 (0.73, 0.80)
12–24 h after cardiac surgery		6	0.85 (0.72, 0.92)	0.80 (0.68, 0.89)	0.90 (0.87, 0.92)

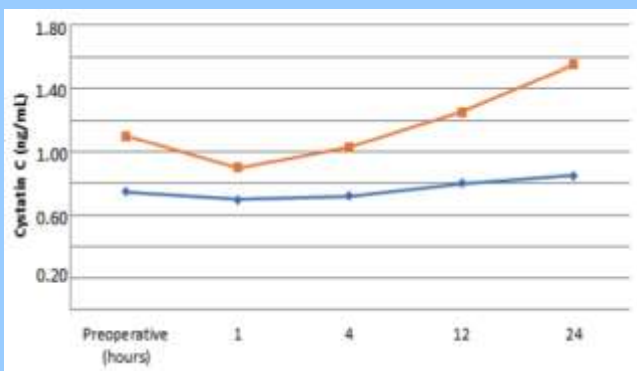
sCysC может быть жизненно перспективным маркером для скрининга ОПП
sCysC could be a vital promising marker to screen out AKI.

Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials . Sci Rep. 2017 Jan 23;7:41012.

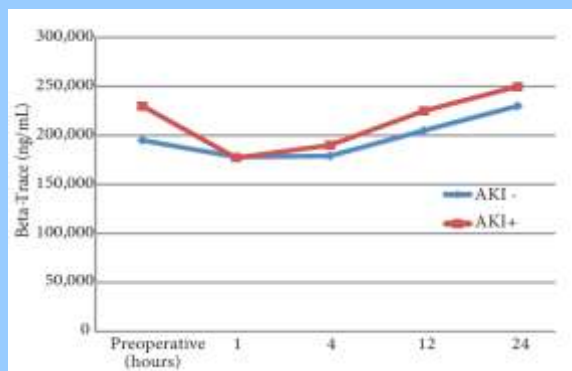
Динамика sCysC при развитии ОПП после кардиохирургии с АИК

57 пациентов, АКШ - 59,6%; замена митрального клапана - 17,5%; замена аортального клапана - 14,0%; **ОПП** развилось у 42,1%.
Измерение: sCysC beta-trace protein (BTP), NGAL, креатинин

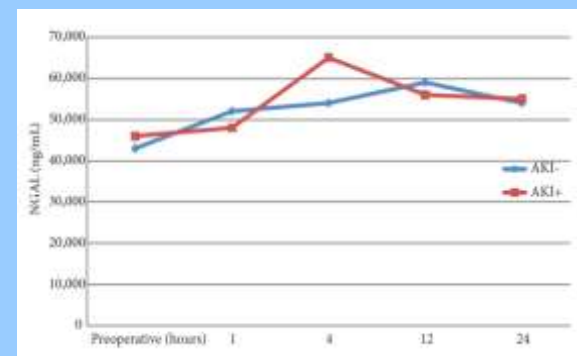
sCysC



BTP

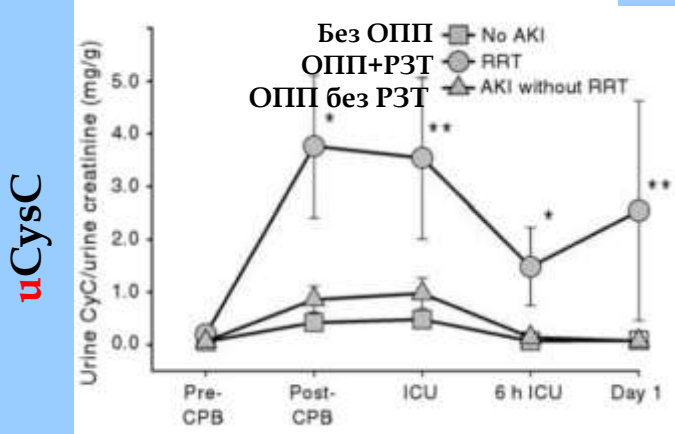
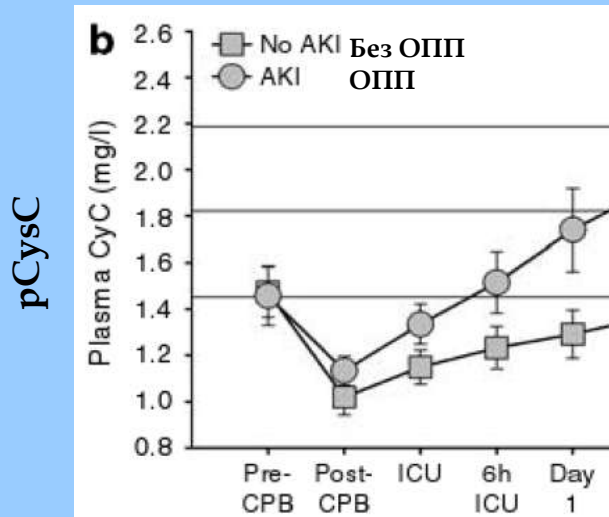


NGAL



CysC may help for both predicting **pre**operative risk for development of AKI and for **post**operative follow-up of AKI. As a result, CysC may be used as an early biomarker for the detection of renal dysfunction after cardiac surgery **before any detectable increase in SCr level occurs.**

uCysC предиктор развития ОПП после кардиохирургии с АИК



Перед АИК АИК ОИТ 6 ч в ОИТ

n=72, плановая кардиохирургия с АИК.
ОПП развилось у 34 пациентов,
из них - у 7 гемодиализ, 4 умерло

AUC ROC , диагностика ОПП

	Пост-АКШ	0 ч в ОИТ	6 ч в ОИТ
pCysC	0.631	0.617	0.627
uCysC	0.709	0.693	0.724
pNGAL	0.448	0.526	0.463
uNGAL	0.607	0.705	0.704

Для диагностики ОПП, связанного с кардиохирургией, uCysC превосходит креатинин и pCysC

uCysC – предиктор развития субклинического ОПП и тяжести его исходов

n = 510, новорожденные и дети, поступили в ОИТ.

Связь uCysC со смертностью в ОИТ, AUC ОС

Исходный уровень - 0,76;

Максимальный - 0,81

25,5% пациентов – uCysC(+)/ОПП(-)

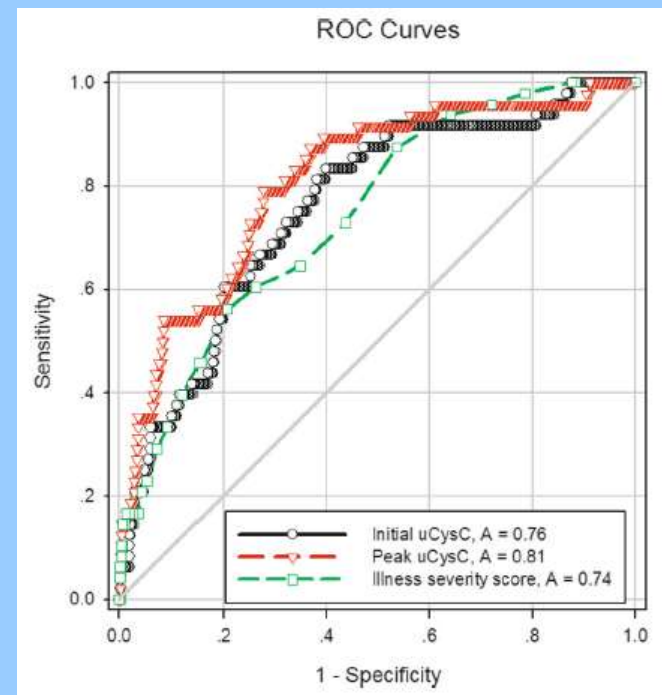
Риск смертности в первую неделю – повышен в 9,3 раз по сравнению с группой CysC(-)/ОПП(-)

При uCysC(+)/ОПП (-) пребывание в ОИТ в 2,8 раз дольше.

Субклиническое ОПП может развиваться без детектируемой утраты ренальных функций.

« uCysC положительное субклиническое ОПП» связано с худшими клиническими исходами.

uCysC – предиктор субклинического ОПП



ROC curves for the ability of the initial and the peak uCysC) to predict severe AKI) in critically ill neonates and children. Severe AKI was defined as Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) stages 2 and 3

**Как ОПП влияет
на диагностические характеристики
ренальных маркеров и маркеров воспаления**

Matthieu Legrand
Michael Darmon
Michael Joannidis

NGAL and AKI: the end of a myth?

NGAL и ОПП: конец мифа?

Received: 1 August 2013
Accepted: 2 August 2013
Published online: 16 August 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2013

M. Legrand
Department of Anesthesiology and Critical Care and Burn Center,
Hôpitaux Universitaires St-Louis-Lariboisière, APHP, Paris,
France

M. Legrand
UMR S942 Inserm, Hospital Lariboisiere, Paris, France

M. Legrand
University Paris 7, Diderot, Paris, France

M. Darmon
Medical ICU, Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert
Raymond, Saint-Priest en Jarez 42270, France

M. Darmon
Jacques Lisfranc Medical School, Saint-Etienne University, Saint-
Etienne, France

M. Joannidis (✉)
Medical Intensive Care and Emergency Unit, Department of
Internal Medicine, Medical University Innsbruck, Anichstr. 35,
6020 Innsbruck, Austria
e-mail: michael.joannidis@ri-med.ac.at
Tel.: +43-512-50481404
Fax: +43-512-50424199

Abbreviations

AKI Acute kidney injury
NGAL Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
RRT Renal replacement therapy

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), also called lipocalin-2, is a 25 kD protein of the lipocalin superfamily expressed and secreted by numerous cells including immune cells, hepatocytes and renal tubular cells [1]. Beyond its bacteriostatic activity, numerous observations have suggested that NGAL might act as a growth and differentiation factor in several cell types, including renal epithelia [2]. Report of a massive up-regulation of NGAL expression following renal tubular injury created interest in this molecule as a promising candidate to detect renal injury earlier and more reliably than conventional markers of renal function [3]. Hence, first investigations suggested urinary NGAL to be both highly sensitive and specific in predicting acute kidney injury (AKI) [4, 5]. Although some studies confirmed the excellent performance of urinary or plasma NGAL as a biomarker of AKI or renal replacement therapy (RRT) in larger unselected cohorts of critically ill patients [6, 7], substantial variation was observed across studies [8]. Additionally, several conditions were identified which may interfere with NGAL performance such as sepsis [9], COPD [10] or cardiac dysfunction [11] and act as confounding factors. Finally, the performance of NGAL appears to be influenced by age (superior prediction in children) [12], by sex and baseline renal function [13].

In the current issue of *Intensive Care Medicine*, Glassford et al. [14] provide additional insight into the nature of this biomarker. They examined results of urinary and plasma NGAL measurements with both research and commercially available assays characterized by different specificity for the molecular isoforms of NGAL with respect to their ability to detect AKI in a highly selected population of patients [14]. The authors concluded that both plasma and urinary NGAL assays detected different molecular forms of NGAL, each of them having limited predictive value for mortality, the need for RRT or the development of AKI.

«Взлет и падение NGAL как маркера ОПП»



Системное воспаление и различные коморбидности, обычно наблюдаемые у критических пациентов, способствуют высвобождению NGAL из гематопоэтических и не-гематопоэтически клеток.

Такое непредсказуемое высвобождение NGAL, комплексная природа его молекул и недоступность измерения NGAL, специфически высвобождаемого из канальцев,

препятствует использованию NGAL как специфического маркера для диагностики ОПП в гетерогенной популяции критически больных .

Systemic inflammation, commonly seen in critically ill patients, and several comorbidities contribute to the release of NGAL from haematopoietic and non-haematopoietic cells. The unpredictable release and complex nature of the molecule and the inability to specifically measure NGAL released by tubular cells have hampered its use as a specific marker of AKI in heterogeneous critically ill populations.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2).

Три изоформы

Мономер (25 кДа), при ОПП

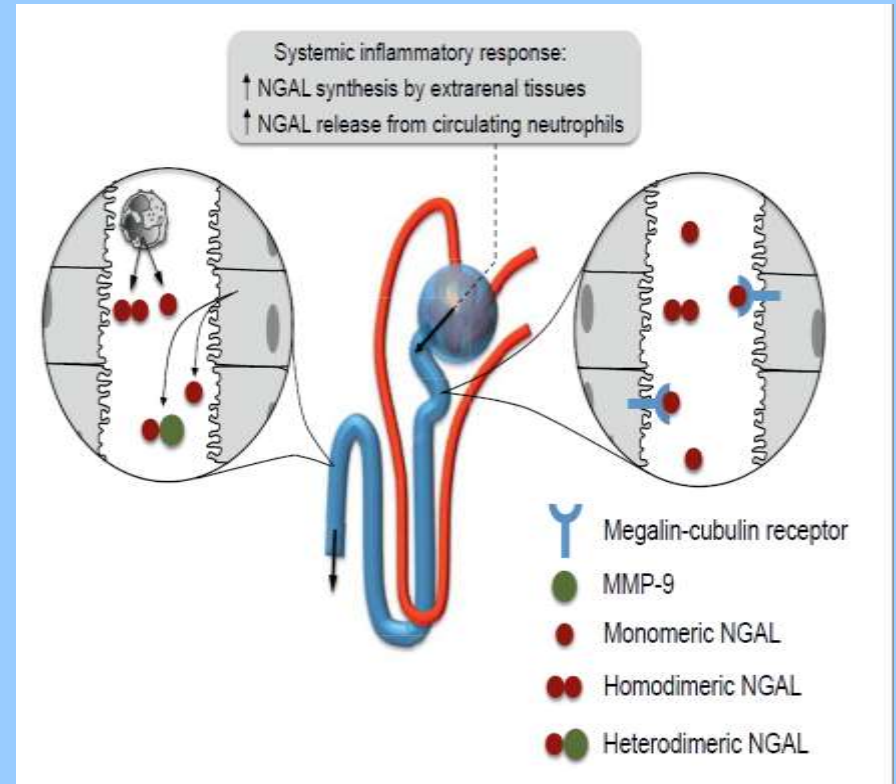
синтезируется преимущественно в канальцах и секретируется в мочу – u-NGAL (u-urinary)

маркер тубулярной дисфункции

Гомодимер (45 Кда), при ОПП и системных инфекциях синтезируется в крови (нейтрофилы) –

при инфильтрации макрофагов в почки секретируется их них в мочу

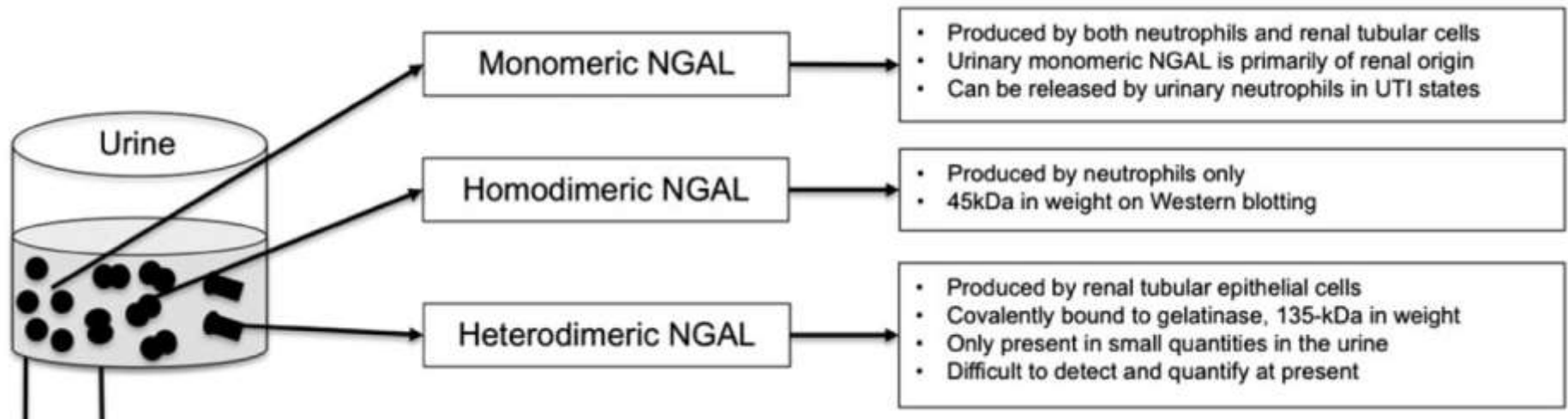
Гетеродимер - мономер, ковалентно связанный с желатиназой – синтезируется канальцах, сложно измерять



Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nat Rev Nephrol. 2017 Nov;13(11):697-711

Современные тесты на NGAL в крови и в моче определяют **смесь** его изоформ...

...и отражают одновременно
как тяжесть воспаления, так и тяжесть ОПП.
Чем тяжелее инфекция – тем выше NGAL, как при
наличии ОПП, так и при отсутствии



Neil J et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury *Intensive Care Med* (2013) 39:1714–1724

При ОПП, связанном с кардиохирургией, NGAL отражает воспаление, но **не** ренальную дисфункцию

При поступлении в ОИТ - NGAL в плазме в (нг/мл):
без ОПП - 37,9 при ОПП - 48,8.

99% pNGAL из нейтрофилов.

NGAL ренального происхождения - 0,9%.

Различий в соотношений изоформ NGAL
без ОПП и при ОПП не выявлено

Plasma NGAL is an indirect and inaccurate marker of AKI shortly after CPB. During cardiac surgery with CPB plasma NGAL is mostly derived from activated neutrophils

Passov et al. The origin of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin in cardiac surgery. BMC Nephrology (2019) 20:182

СРБ при ОПП: маркер воспаления или медиатор развития тубулярной дисфункции?

СРБ: «двуликий» участник системного воспаления

Пентамер (мономер x 5)



Пентамер

*Анти*воспалительный *Провоспалительный*

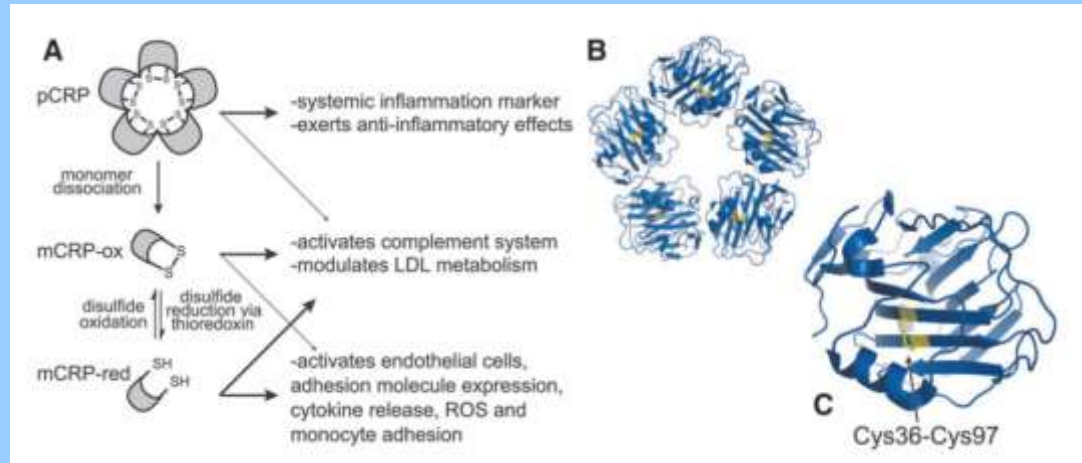
Мономер



Системное воспаление и повышение СРБ играют
ключевую роль в развитии и прогрессировании ОПП

СРБ: **пентамер** -> **мономер**

п-СРБ - противовоспалительный - узнавание и удаление инфекционных и повреждающих агентов: индукция фагоцитоза, активация комплемента по классическому пути, активация апоптоза...



Узнавание PAMP/DAMP -> диссоциация в **м-СРБ** - переход в провоспалительную форму в клетках: некротизированных, ишемических, подверженных апоптозу и на мембранах активированных клеток (тромбоциты, моноциты и эндотелий).

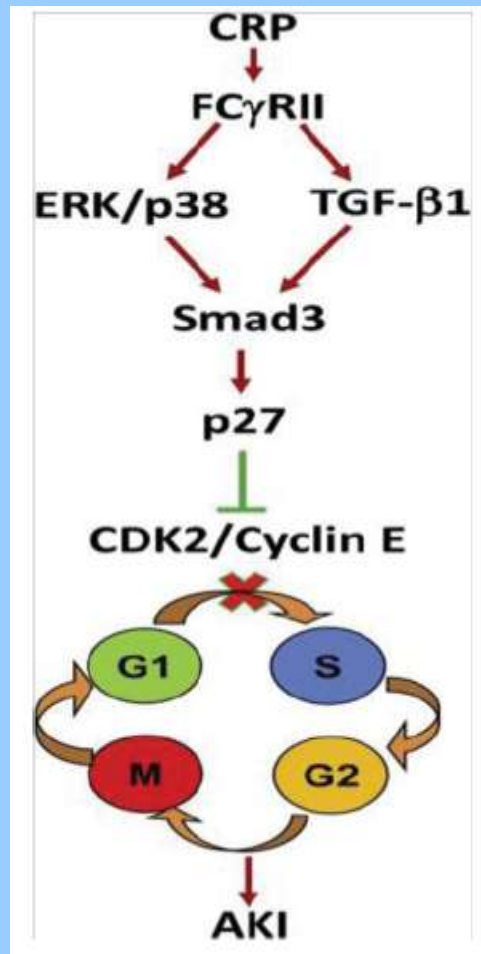
м-СРБ связывается с поврежденными тканями, направлено локализует в них провоспалительные реакции и амплифицирует (усиливает) их в конкретных местах повреждений - особенно в эпителии почечных канальцев

Поврежденные канальцы начинают сами синтезировать м-СРБ, что инициирует и утяжеляет ОПП.

Thiele JR et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new antiinflammatory strategy. *Circulation* 2014;130(1):35-50

Jabs WJ, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003;33(1):152-61.

Мономерный СРБ инициирует ОПП путем ингибирования регенерации тубулярного эпителия



СРБ активирует рецептор Smad3 путем стимулирования киназ TGF-β1 или ERK/p38 MAP,

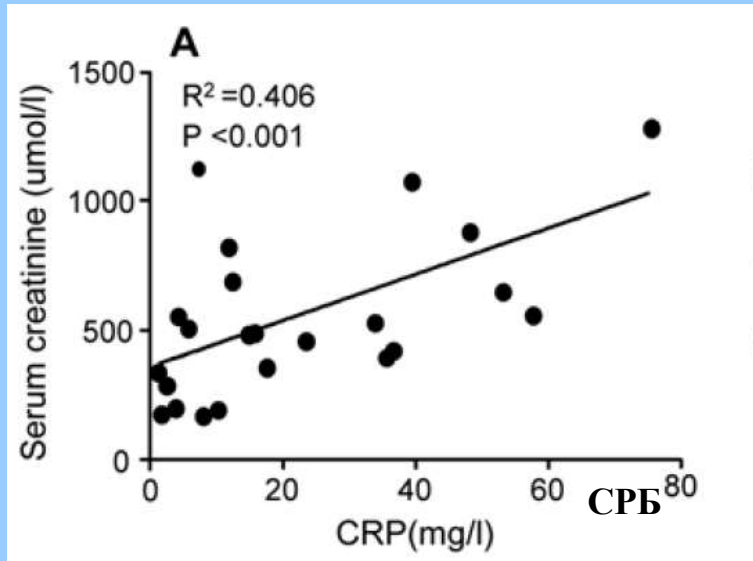
-что нарушает регуляцию p27,

- что ведет к остановке регенерации клеток тубулярного эпителия в фазе G1 из-за подавления активности циклина DK2/cyclin E

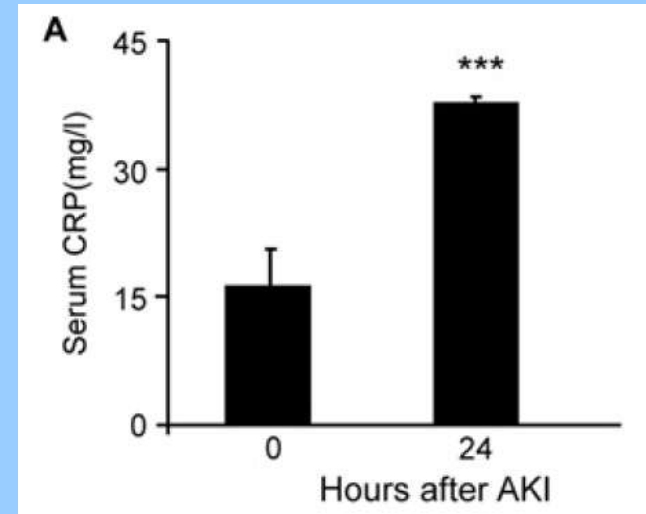
CRP activates Smad3 via both TGF-β1 or ERK/p38 MAP kinase-dependent mechanisms, which upregulates p27 to cause TEC growth arrest at the G1 cell cycle by suppressing CDK2/cyclin E activities.

Ренальный синтез м-СРБ обостряет ОПП

Креатинин



Сывороточный СРБ

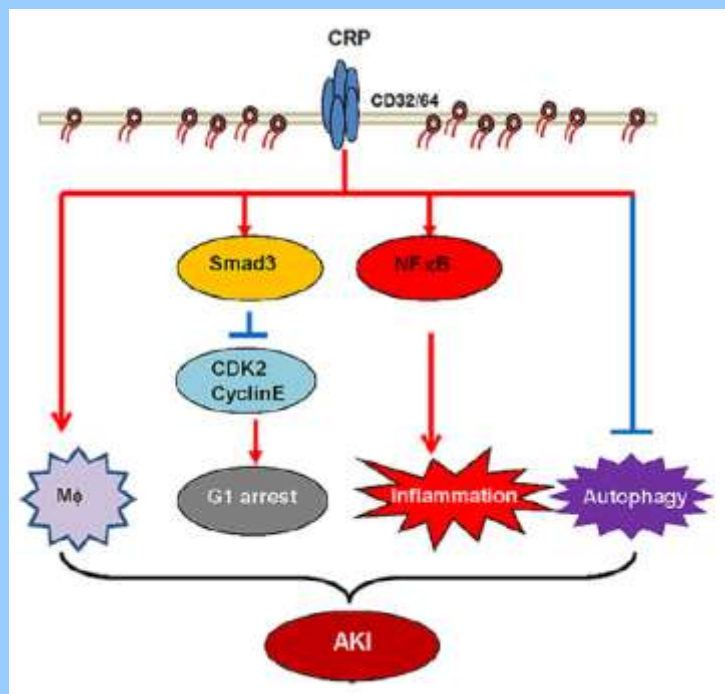


Часы после инициации ОПП

«СРБ, синтезируемый в почках,
ингибирует регенерацию некротизированных
тубулярных эпителиальных клеток»

Tang Y et al. C-reactive protein promotes acute kidney injury by impairing G1/S-dependent tubular epithelium cell regeneration. Clin Sci (Lond). 2014; 126: 645±659

м-СРБ - медиатор ОПП



SUMMARY AT A GLANCE

Accumulating evidence demonstrates that CRP is not only an inflammation biomarker, but also a mediator of AKI. Recent studies revealed that CRP may mediate AKI by promoting renal inflammation, autophagy, mitochondrial dysfunction, and importantly by impairing tubular epithelial cell regeneration. Thus, CRP can be used as a biomarker for AKI. It is also possible that targeting CRP may represent as a novel therapy for AKI.

Tang Y et al. Role of C-reactive protein in the pathogenesis of acute kidney injury. *Nephrology* 23, Suppl. 4 (2018) 50-52

Какая доля повышения СРБ, синтезируемого в печени, отражает тяжесть сепсиса, а какая, синтезируемая в почках, тяжесть ОПП? Ответа пока нет.

Но чем выше СРБ - тем тяжелее С-ОПП, тем хуже прогноз.

Сепсис < - > ОПП



Септическое острое повреждение почек: С-ОПП
Septic Acute Kidney Injury: S-AKI

Синдром, одновременно соответствующий критериям сепсиса и ОПП.

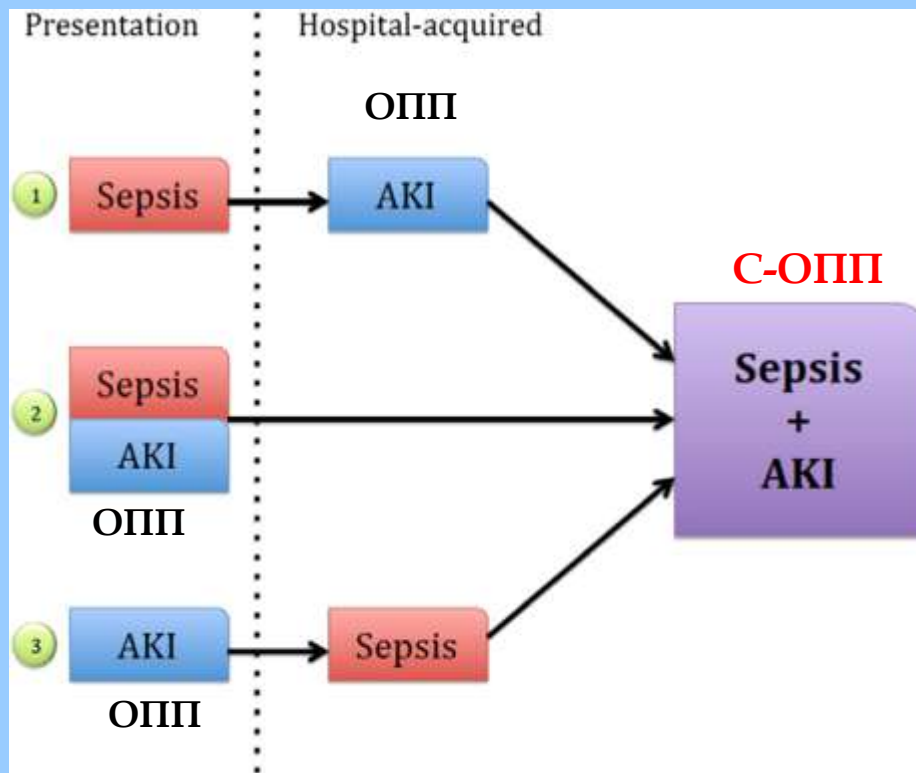
У 30-50% критических пациентов диагностируется или сепсис или ОПП или и сепсис и ОПП.

Сепсис стимулирует развитие ОПП, ОПП – развитие сепсиса.

Развитие С-ОПП

При поступлении

Внутригоспитальное



ОПП развивается у ~ 50% пациентов с сепсисом
Сепсис развивается у ~ 50% пациентов с ОПП

Сепсис – причина ОПП

Sepsis as a cause of AKI

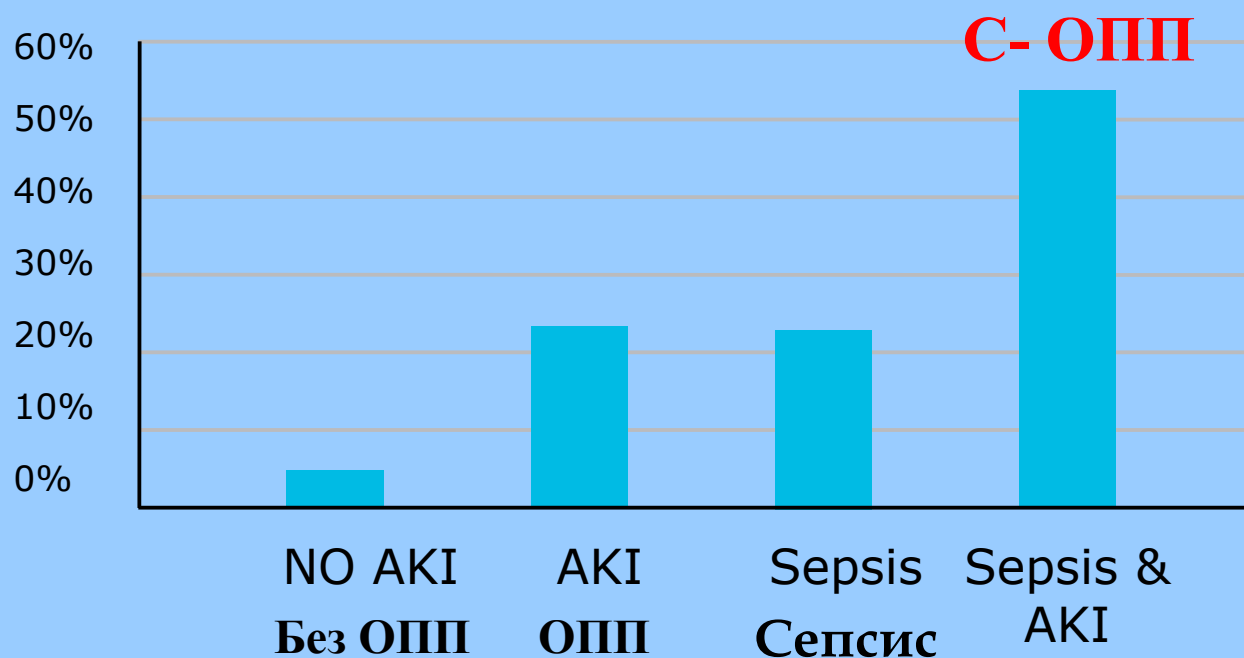


Сепсис – причина ОПП

Sepsis as a cause of AKI



Смертность при ОПП, сепсисе и С-ОПП



Патофизиология развития С-ОПП: от сепсиса к ОПП

Традиционная концепция:

при сепсисе системная гипотензия ведет к ренальной ишемии, что ведет к острому тубулярному некрозу и, в итоге, к гипоперфузии

Однако:

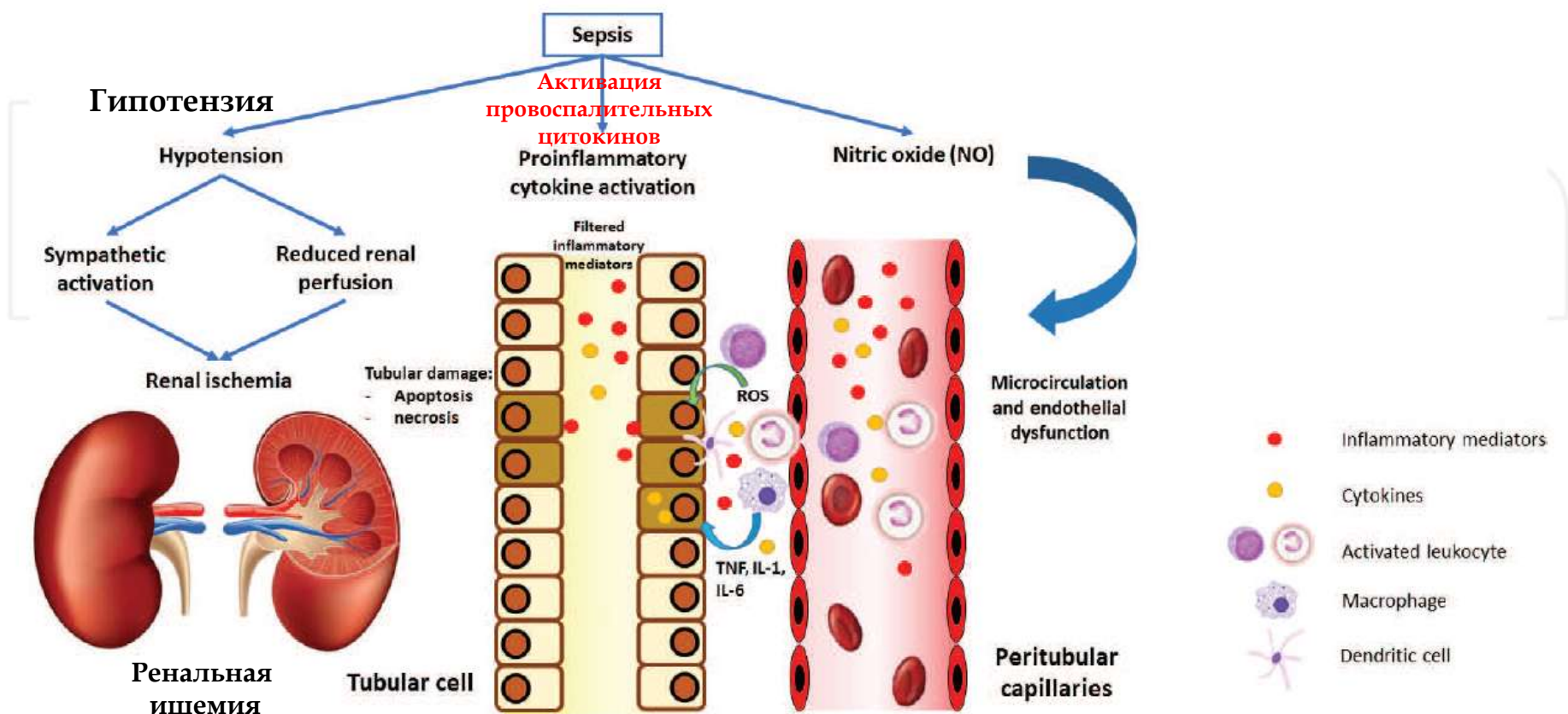
Развитие С-ОПП происходит и при отсутствии гипоперфузии и при нормальной или повышенной скорости кровотока

Современная концепция:

«Токсичная» септическая кровь, содержащая провоспалительные медиаторы, провоцирует воспаление в почках, что нарушает микроциркуляцию в ренальной паренхиме, стимулирует инфильтрацию иммунных клеток и, в итоге, повреждает канальцы»

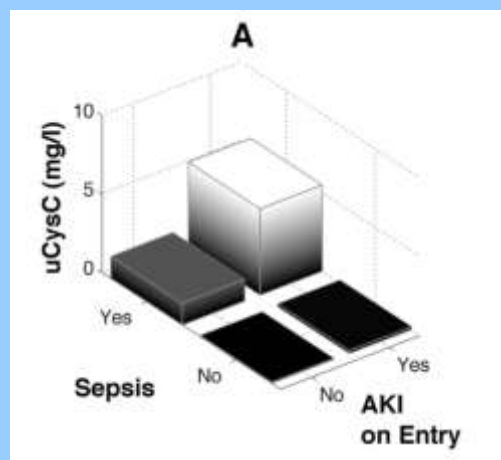


Патофизиология ОПП, индуцированного сепсисом

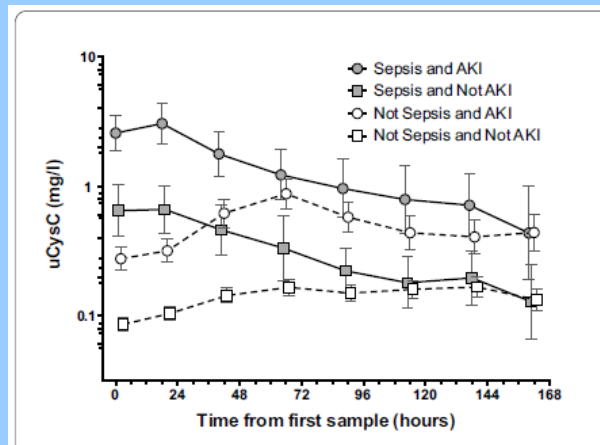


Уровни **u-цистатина С** (мг/л) у критических пациентов с ОПП и С-ОПП

При поступлении



Динамика u-цистатина С



С-ОПП

+ Сепсис

+ ОПП

- Сепсис

- ОПП

Без ОПП - 0,06 (0,02 - 0,15)

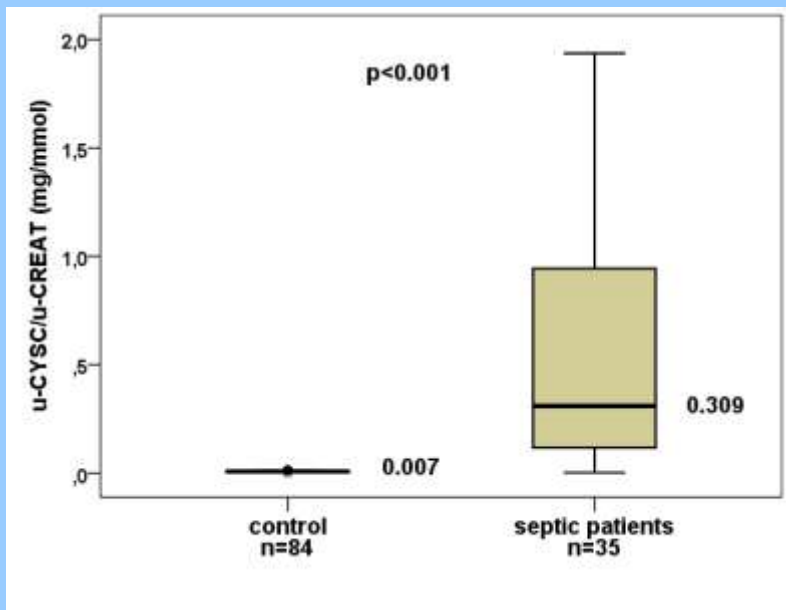
ОПП - 0,18 (0,07 - 1,62)

Сепсис 2,45 (0,26 - 10,70)

С-ОПП - 5,48 (0,85 - 13,05)

«Не исключено, что повышение u-цистатина С при сепсисе отражает ранние стадии развития тубулярной дисфункции, когда ОПП, определяемое согласно гломерулярной дисфункции (AKIN), еще не диагностируется».

Уровни и-цистатина С при сепсисе



	Контроль	С-ОПП (n=43)
и-Цис С мг/л)	0,06 (0,04–0,09)	0,91 (0,28–3,25)
и-Цис С/и-Кр (мг/моль)	6,5 (5,3–7,8)	309,6 (123,1–1010,8)

**При С-ОПП
и-цистатин С повышен
соотношение и-Цис С/и-Кр
в 15 раз,
в 44 раза**

Резкое повышение и-цистатина С может свидетельствовать о раннем развитии тубулярной дисфункции еще до того, как диагноз ОПП может быть поставлен на основании критериев RIFLE и AKIN.

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

Кардиоренальный синдром – патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого

КРС. Тип I. Острый кардиоренальный синдром
Резкое ухудшение функции сердца (острый кардиогенный шок или декомпенсированная сердечная недостаточность), ведущее к резкому повреждению почек (ОПН)

КРС. Тип II. Хронический кардиоренальный синдром
Хронические нарушения кардиальной функции (хроническая застойная сердечная недостаточность), вызывающие прогрессирующую и потенциально перманентную ХПН

КРС. Тип III. Острый ренокардиальный синдром.
Резкое ухудшение функции почек (острая ишемия почек или гломерулонефрит), вызывающее острое нарушение работы сердца (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда)

КРС. Тип IV. Хронический ренокардиальный синдром
ХПН (хронические гломерулярные заболевания) вносящее вклад в ухудшение функции сердца, гипертрофию миокарда и/или в увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы

КРС. Тип V. Вторичный кардиоренальный синдром
Системное заболевание (СД, сепсис), вызывающее дисфункцию как почек так и сердца

и-Цистатин С – маркер КРС 5 типа

КРС 5. Вторичный КРС. Системное заболевание вызывает дисфункцию почек и сердца

444 пациента, поступивших в ОИТ,
у 18% - сепсис, у 45% - ОПП,
65 пациентов умерли в течение 30 дней

При сепсисе и-цистатин С - 2,45 мг/л, без сепсиса - 0,08 мг/л;
для дискриминации пациентов с сепсисом и без него
пограничный уровень - 0,24 мг/л.

При ОПП и-цистатин С - 0,45 мг/л, без ОПП - 0,07 мг/л,
пограничный уровень - 0,12 мг/л.

При сепсисе и ОПП одновременно - и-цистатин 5,48 мг/л,
без сепсиса и без ОПП - 0,06 мг/л .

При смерти в течение 30 дней и-цистатин С - 0,32 мг/л,
у выживших 0,08 мг/л , пограничный уровень 0,09 мг/л

*У пациентов, поступивших в ОИТ, и-цистатин С независимо связан
с ОПП, сепсисом и смертностью в течение 30 дней*

Nejat M, 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.

Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back

Wei Ling Lau* and Nosratala D. Vaziri*

*Division of Nephrology and Hypertension, University of California Irvine, Orange, CA, U.S.A.

Abstract

Blood levels of urea rise with progressive decline in kidney function. Older studies examining acute urea infusion suggested that urea was well-tolerated at levels 8–10× above normal values. More recent *in vitro* and *in vivo* work argue the opposite and demonstrate both direct and indirect toxicities of urea, which probably promote the premature aging phenotype that is pervasive in chronic kidney disease (CKD). Elevated urea at concentrations typically encountered in uremic patients induces disintegration of the gut epithelial barrier, leading to translocation of bacterial toxins into the bloodstream and systemic inflammation. Urea induces apoptosis of vascular smooth muscle cells as well as endothelial dysfunction, thus directly promoting cardiovascular disease. Further, urea stimulates oxidative stress and dysfunction in adipocytes, leading to insulin resistance. Finally, there are widespread indirect effects of elevated urea as a result of the carbamylation reaction, where isocyanic acid (a product of urea catabolism) alters the structure and function of proteins in the body. Carbamylation has been linked with renal fibrosis, atherosclerosis and anaemia. In summary, urea is a re-emerging Dark Force in CKD pathophysiology. Trials examining low protein diet to minimize accumulation of urea and other toxins suggest a clinical benefit in terms of slowing progression of CKD.

Key words: carbamylation, chronic kidney disease, inflammation, urea.

BACKGROUND: CONTROVERSY SURROUNDING UREA TOXICITY

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by the accumulation of waste products that have the potential to dysregulate normal cellular functions, the so-called uremic toxins. These can be divided into small molecules (<500 Da) or middle molecules. Of the water-soluble small molecules, urea has the highest blood concentrations [1]. Uremic toxins contribute to accelerated cardiovascular disease in CKD via propagating non-traditional risk factors that include chronic inflammation, oxidative stress, protein-energy wasting, disordered mineral metabolism and deficiency of endogenous calcification inhibitors [2–4]. Urea is a 60 Da molecule that is the end-product of protein and nitrogen metabolism. It is a well-established surrogate marker of kidney function, protein intake and dialysis adequacy [5,6]; however, there has been much controversy about whether urea is truly pathogenic.

Early experiments examining urea infusions in animal models were done by Vauquelin and Segalas (1822), followed by Gigot-Suard (1870) and Treitz (1859) [7]. No toxicity was observed at low doses were used in animals with intact kidney function. In the late 1800s, detailed investigations by Herter showed that the

mammalian kidney is able to excrete urea at a rate 12 times greater than that of the frog's Wolffian body (weight for weight), suggesting an evolutionary importance for efficient urea elimination [7]. In rabbits, dogs and monkeys following nephrectomy or ureter ligation, Herter noted that arrhythmias and muscle spasms would occur at blood urea levels of 0.3% (8–10× above normal blood content), with coma and subsequent cardiopulmonary arrest occurring at levels of 0.4–0.5% [7]. Other uremic retention products including middle molecules were unknown at the time, and were not assessed. Urea ingestion as high as 4 g/kg for 5 days has been reported to be harmless in piglets; however, dogs dosed orally with 5–30 g/kg urea develop weakness, gastrointestinal symptoms and eventual coma [8]. In the 1970s, Johanson et al. [9] added urea to the dialysate in three chronic haemodialysis patients and concluded that blood concentrations below 140 mg/dl are non-toxic. When serum urea was increased quickly above 170 mg/dl, there were mild symptoms such as headache and lethargy; moderate symptoms were observed at urea concentrations above 280 mg/dl [9] (consistent with the threshold of 10× above normal blood levels that was noted by Herter in animal studies [7]).

Clinical trials that address adequacy of dialysis in the end-stage renal disease (ESRD) population may be interpreted as providing indirect evidence for the absence of urea toxicity [10].

Abbreviations: 4D trial, die deutsche diabetes dialyse (German Diabetes and Dialysis Study); BCL-2, B-cell lymphoma 2; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end stage renal disease; FHN trial, frequent haemodialysis network; HEMO trial, haemodialysis study group; LDL, low-density lipoprotein; NF- κ B, nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cell; O-GlcNAc, O-linked beta-N-acetylglucosamine; ROS, reactive oxygen species.

Correspondence: Nosratala D. Vaziri (email: nvaziri@uci.edu).

«Мочевина,
настоящий
уремический токсин:
империя наносит
ответный удар»

Ответный удар: ОПП -> сепсис

ОПП нарушает функции дистальных органов за счет стимулирования оксидативного стресса; воспаления, активации лейкоцитов, утраты васкулярных функций, апоптоза и др.

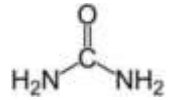
Нарушение при ОПП желудочно-кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и bacteriemia.

Уремия ведет к *дисфункции иммунной системы*, связанной с нарушениями транспорта лейкоцитов, проницаемости сосудов и регуляции цитокинов.



Прямое и опосредованное воздействие токсичности мочевины на различные системы органов

Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin:
the empire strikes back.
Clin Sci (Lond). 2017
Jan 1;131(1):3-12



Дисфункция эндотелия

Cardiovascular
Endothelial dysfunction

Cardiovascular
Vascular smooth muscle cell apoptosis

Апоптоз гладко-мышечных клеток

Direct urea toxicity

Indirect urea toxicity

Атеросклероз

carbamylated LDL
Cardiovascular
Atherosclerosis

Urea Toxicity

carbamylated albumin
Kidney
Renal fibrosis

Ренальный фиброз

Системное воспаление

ЖКТ разрыв эпителиального барьера

GI tract
Epithelial barrier breakdown

Systemic inflammation

Endocrine
Adipocyte dysfunction leading to insulin resistance

Дисфункция адипоцитов -> инсулин-резистентность

ЖКТ Изменение микробиома

GI tract
Altered microbiome

Translocation of bacterial toxins into bloodstream

carbamylated erythropoietin
Hematologic
Anemia

Анемия

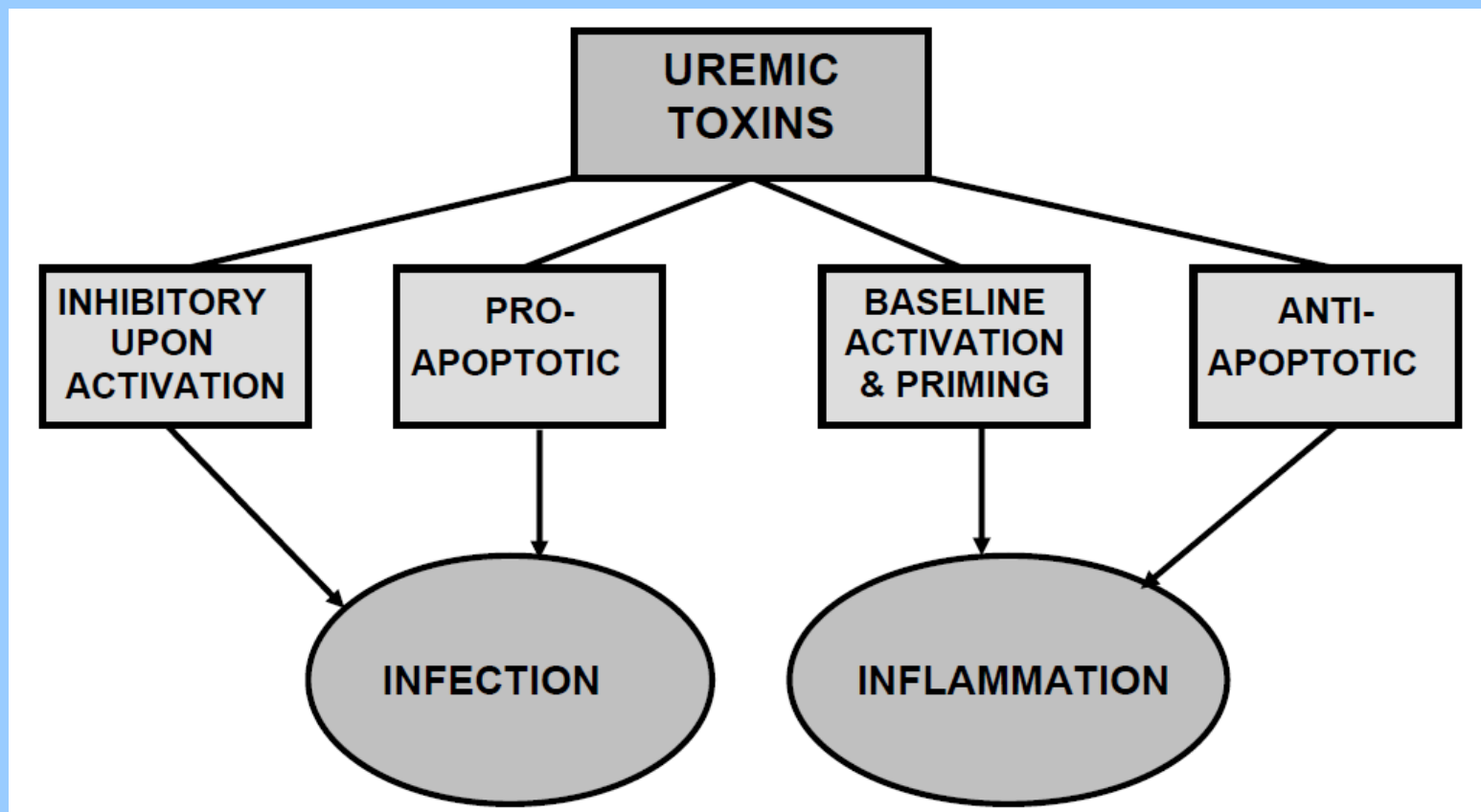
Транслокация бактериальных токсинов в кровоток

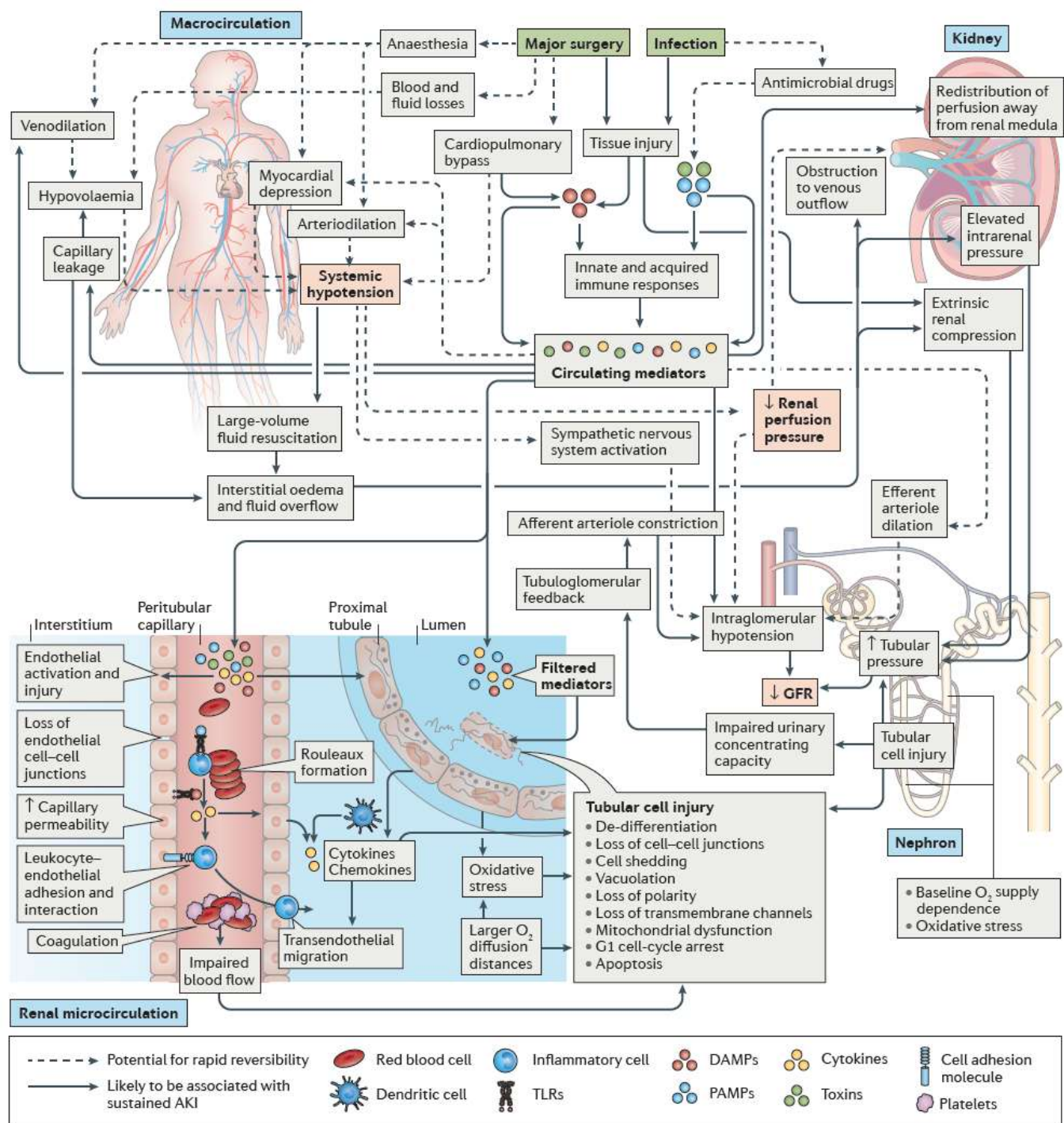
Uremic toxin	Functional disturbance
<i>LMW Solutes</i>	
Phenylacetic acid (PAA)	Macrophages: inducible nitric oxide synthase ↓ [106]; PMNLs: oxidative burst, phagocytosis and integrin expression ↑; apoptosis ↓ [49]
Dinucleoside polyphosphates	Leukocytes: oxidative burst ↑ [107].
Guanidino compounds	Monocytes/macrophages: pro- and anti-inflammatory [108–110]
Indoxyl sulfate	Endothel: E-selectin ↑ [111]
<i>P</i> -cresyl sulfate	Leukocytes: basal oxidative burst ↑ [112]
Homocysteine (Hcy)	ICAM-1 ↑ [113]; damage of DNA [114] and proteins [115]
Methylglyoxal (MGO)	PMNLs: apoptosis ↑ [116], oxidative burst ↑ [117]; Monocytes: apoptosis ↑ [118]
<i>Middle Molecules, Proteins</i>	
Immunoglobulin light chains (IgLCs)	PMNLs: chemotaxis ↓, glucose uptake stimulation ↓, glucose uptake basal ↑ [119]; apoptosis ↓ [47]
Retinol binding protein (RBP)	PMNLs: chemotaxis ↓, oxidative burst ↓, apoptosis ↓ [120]
Leptin	PMNLs: chemotaxis ↓, oxidative burst ↓ [121]
Resistin	PMNLs: chemotaxis ↓, oxidative burst ↓ [122]
Tamm-Horsfall protein (THP)	PMNLs: (high concentrations) apoptosis ↓, chemotaxis ↓, phagocytosis ↑; (low concentrations) chemotaxis ↑ [123]
High-density lipoprotein (HDL)	Loss of anti-inflammatory properties in uremia [124,125]
<i>Protein Modifications</i>	
Glucose-modified proteins	PMNLs: chemotaxis ↑, glucose uptake ↑, apoptosis ↑ [48]
AGE-modified albumin	Leukocytes: activating, pro- atherogenic [126]
AGEs	Macrophages: TNF and IL-1 secretion ↑ [127] Monocytes: Chemotaxis ↑ [128]
Glycated collagen	PMNLs: Adhesion ↑ [129]
Advanced oxidation protein products (AOPPs)	PMNLs and monocytes: oxidative burst ↑ [130]
Oxidized low-density lipoproteins (oxLDLs)	Macrophage activation [131]; PMNLs and eosinophils: chemotaxis ↑, degranulation ↑ [132]; Regulatory T cells: proteasome activity ↓ → cell cycle arrest and apoptosis [133]
Homocysteinylated albumin	Monocytes: adhesion ↑ [134]

Уремические токсины: функциональные повреждения

**Cohen G et al.
Immune Dysfunction
in Uremia –
An Update.
Toxins 2012, 4, 962-990**

Разные уремические токсины могут оказывать антагонистические воздействия, приводящие к инфекциям и воспалению





Развитие ОПН:
Сепсис и хирургия ->

DAMPs и PAMPs ->

Медиаторы
воспаления + СРБ ->

Антибиотики ->
нефротоксичность ->

Системное
воспаление ->

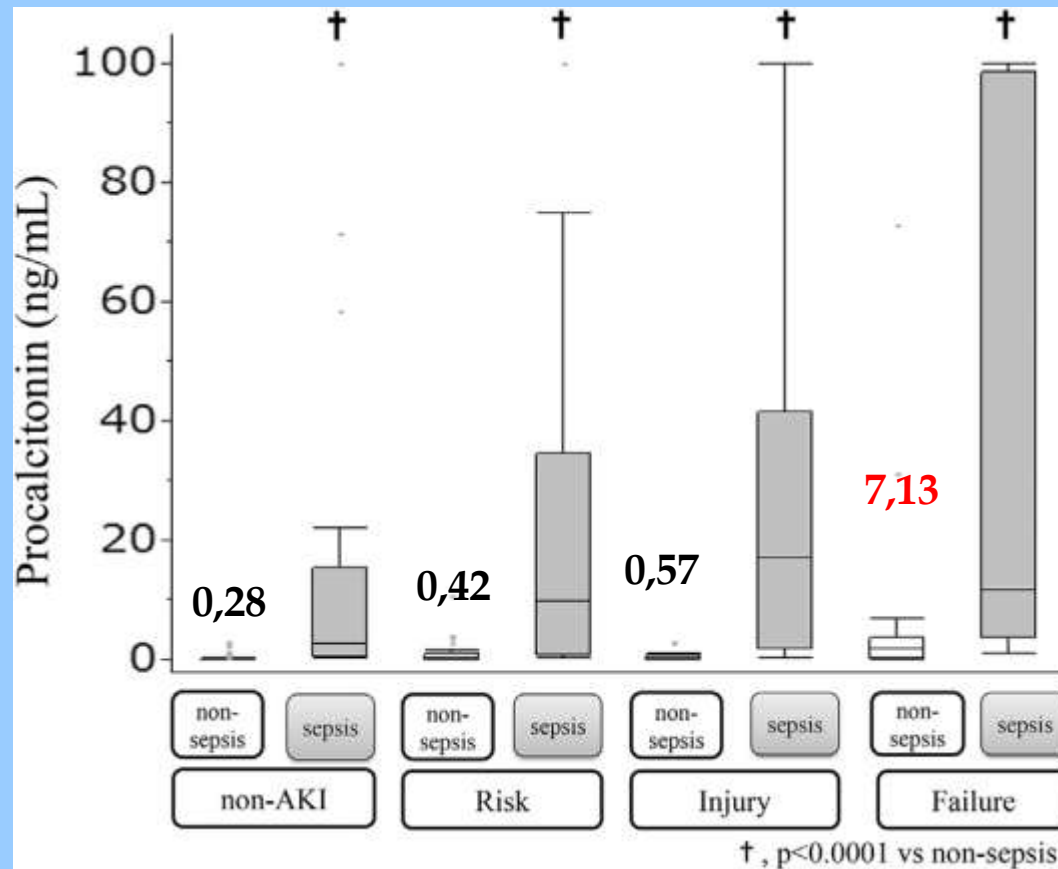
Тубулярное
повреждение;
ОПН

Kellum JA, Prowle JR.
Paradigms of acute kidney
injury in the intensive
care setting.
Nat Rev Nephrol.
2018 ;14(4):217-230

Как ОПП влияет на диагностические характеристики маркеров сепсиса

Из-за снижения клиренса прокальцитонин и пресепсин повышаются при отсутствии системной инфекции

Пограничные уровни прокальцитонина для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести, RIFLE



Nakamura Y 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,

Пресепсин - маркер:

- реакции врожденного иммунитета на сепсис;
- активации фагоцитоза, осуществляемого моноцитами - макрофагами в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки).

Быстро повышается:

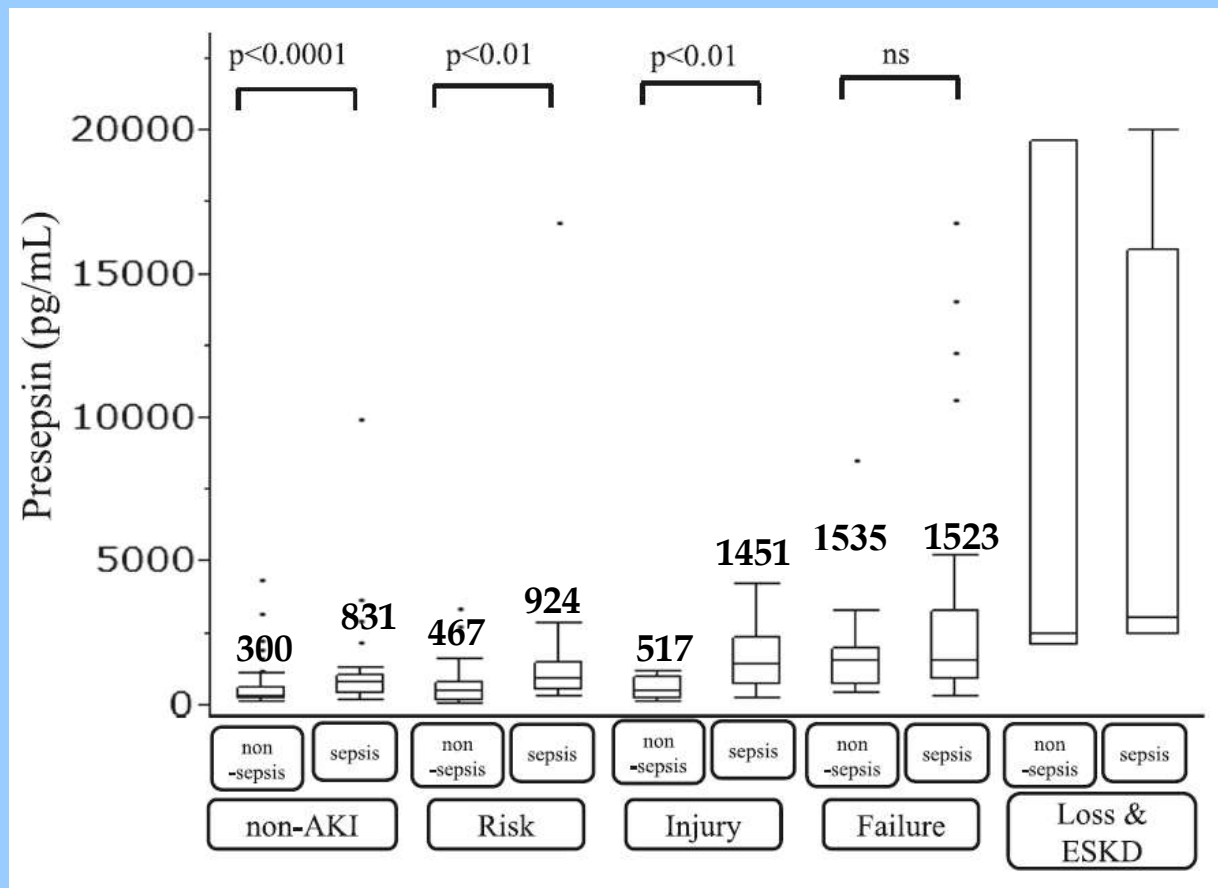
- через 30 - 60 мин после появления в крови патогенов;
- за 2 - 3 дня до клинической манифестации системного воспаления;

Уровни при поступлении прогнозируют органную недостаточность и исходы.

Текущая концентрация отражает интенсивность фагоцитоза

При мониторинге - быстрое (4 - 12 ч) изменение концентрации, отражающее эффективность терапии

Пограничные уровни ПСП для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести согласно шкале RIFLE



Уровни ПСП у 7 пациентов Loss и ESKD

	Сепсис	ПСП
1	-	2457
2	-	2134
3	-	19633
4	+	20000
5	+	3424
6	+	2450
7	+	2632

**Пограничный уровень
для диагностики сепсиса при ОПП**

ПСП ~ > 1500 пг/мл

ПКТ ~ > 5 нг/мл

Ренальные маркеры при сепсисе

Уровни NGAL (в крови и в моче) повышаются как при ренальной дисфункции, так и при ее отсутствии. При С-ОПП уровни NGAL отражают суммарную тяжесть и ренальной дисфункции и сепсиса.

Уровни цистатина С в крови адекватно отражают тяжесть гломерулярной дисфункции и не отражают тяжесть инфекции.

Уровни цистатина С в моче резко повышенные - это может свидетельствовать о развитии тубулярной дисфункции до того, как диагноз ОПП может быть поставлен на основании креатинина и диуреза.

Маркеры сепсиса при ОПП

Уровни СРБ отражают суммарную тяжесть воспаления и ренальной дисфункции.

Уровни ПКТ повышаются как при инфекции и без нее из-за снижения его клиренса и отражают суммарную тяжесть как ОПП, так и сепсиса .
Чем тяжелее ренальная дисфункция – тем более высокий ПКТ.

Уровни ПСП повышаются как при инфекции и без нее из-за снижения его клиренса и отражают суммарную тяжесть как ОПП, так и сепсиса .
Чем тяжелее ренальная дисфункция – тем более высокий ПКТ.

Для диагностики сепсиса при ОПП пограничные уровни ПКТ и ПСП должны быть повышены согласно тяжести ренальной дисфункции.

Для диагностики и мониторинга ОПП, сепсиса и септического ОПП у критических пациентов должно проводиться параллельное измерение маркеров гломерулярной и тубулярной дисфункции и сепсиса

Тубулярная дисфункция – самая ранняя стадия развития сепсиса и С-ОПП.

Диагностика ОПП и септического ОПП согласно тубулярным маркерам опережает диагностику по креатинину и диурезу.

Для диагностики и мониторинга ОПП, сепсиса и септического ОПП у критических пациентов должно проводиться параллельное измерение маркеров гломерулярной и тубулярной дисфункции и сепсиса

Тубулярная дисфункция – самая ранняя стадия развития сепсиса и С-ОПП.

Диагностика ОПП и септического ОПП согласно тубулярным маркерам опережает диагностику по креатинину и диурезу.

sCys – uCysC

1 набор – 2 адаптации

**В сыворотке крови:
при гломерулярной патологии**

**В моче:
при тубулярной патологии**

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

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

**При тубулярных
патологиях
возрастает
до 200 раз**

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**