

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства обороны Российской Федерации

На правах рукописи

МАГОМЕДАЛИЕВ Магомедали Омарасхабович

**ЦИСТАТИН С В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
ПРИ ПНЕВМОНИЯХ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Корабельников Даниил Иванович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Острое повреждение почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).....	15
1.2. Лабораторные прогностические предикторы риска развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмониях тяжелого течения, обусловленных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)	17
1.3. Связь цистатина С и коронавирусов	19
1.4. Лабораторные маркеры повреждения почек.....	20
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика исследования	36
2.2. Методы диагностики и лечения.....	38
2.3. Методы лабораторных исследований	42
2.5. Статистический анализ.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	46
3.1. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19	47
3.2. Оценка прогностической значимости цистатина С как раннего диагностическо-прогностического предиктора риска развития острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)	55

3.3. Определение информативности исходных лабораторных показателей при госпитализации в ОРИТ для прогнозирования неблагоприятного госпитального исхода (смерти) у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)	62
3.4. Методика ранней диагностики острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С	75
3.5. Разработка методики прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕМЫ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	92
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99
ПРИЛОЖЕНИЕ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) (Чучалин А.Г., 2021) [34]. Первая вспышка COVID-19 произошла в конце 2019 года с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) (Акимкин В.Г. и др., 2022) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 28 февраля 2023 года, во всем мире было зарегистрировано 758 390 564 случаев заболевания и 6 859 093 летальных исходов от COVID-19 (World Health Organization, 2023) [110]. По данным Роспотребнадзора, в России на 2 марта 2023 года было зарегистрировано 22 218 663 инфицированных новой коронавирусной инфекцией, из которых только 21 557 637 выздоровели (Роспотребнадзор, 2023) [29].

Пандемия COVID-19 привела к глобальному кризису в области здравоохранения со значимыми последствиями (Бабкина А.С. и др., 2021) [2], что потребовало мобилизации имеющихся ресурсов. Перед научным сообществом были поставлены новые задачи: за короткий период изучить новое заболевание — COVID-19 (Мороз В.В. и др., 2020) [23].

Из-за тяжести состояния около 10,2% инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (Oliveira E. et al., 2021) нуждаются в лечении в условиях отделений реанимации интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность при COVID-19 зависит от формы течения, особенностей организма больного, от проводимой терапии, и у больных, получающих терапию в условиях в ОРИТ, составляет примерно 49% (Wu Z., McGoogan J.M., 2020) [136].

Существенный вклад в ухудшение состояния больного вносит системная воспалительная реакция (Ершов А.В. и др., 2020) [12]. Потенцированный вирусом SARS-CoV-2 иммунный ответ, очевидно, выполняет ведущую роль в

патогенезе и в клиническом течении. Часто противовирусный иммунный ответ принимает гипертрофированный характер с массовым выделением провоспалительных цитокинов с последующей лимфопенией и аномалиями гранулоцитов и моноцитов (Rello J. et al., 2020) [128]. В итоге звеньями иммунопатогенеза являются инфицирование, сепсис, септический шок, ведущие к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) (Yang L. et al., 2020) [137], в том числе к острому повреждению почек (ОПП) с синдромом взаимного отягощения (легкие–почки) (Wiersinga W.J. et al., 2020) [135].

В настоящее время при оценке тяжести состояния больного и его иммунного статуса, в том числе и для принятия решения по дальнейшему лечению, отечественные и зарубежные протоколы рекомендуют обращаться к традиционным маркерам системной воспалительной реакции, таким как прокальцитонин, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ферритин, лейкоцитоз, нейтрофилез, появление более юных форм лейкоцитов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево) и лимфоцитов.

Известно, что чем интенсивнее иммунная реакция, тем тяжелее протекает COVID-19 (Li Q. et al., 2022). [123]. В связи с этим было бы полезно иметь доступный и надежный лабораторный биомаркер, позволяющий объективно оценить состояние больного и заблаговременно определить прогноз течения COVID-19 (Хаджиева М.Б. и др., 2021) [32].

Пандемия COVID-19 привела к значительному увеличению нагрузки на медицинские организации и медицинских работников (Белобородова Н.В. и др., 2020) [3]. Как показала практика организации медицинской помощи в условиях недостаточности медицинского персонала и коечного фонда, в частности коек ОРИТ, требуются объективные маркеры, позволяющие своевременно стратифицировать больного, прогнозировать необходимость размещения больного в ОРИТ для интенсивной терапии и мониторинга витальных функций организма (Gross O. et al., 2020) [116].

COVID-19 охватывает целый спектр системных поражений, выходящих далеко за рамки одной только дыхательной недостаточности (Taha M. et al.,

2021) [132]. Некоторые особенности этого заболевания, включая особенности течения ОПП, остаются малоизученными.

Клинические проявления почечной дисфункции варьируют от изолированной протеинурии (43,9%) и гематурии (26,7%) до ОПП с потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ) (Cheng Y. et al., 2020) [114].

Согласно опубликованным данным, частота развития ОПП у больных с пневмониями тяжелого течения (ПТТ), ассоциированными с COVID-19, существенно варьирует (таблица 1).

Таблица 1 — Эпидемиология ОПП при COVID-19

	В стационаре	В ОРИТ
Метаанализ	Silver S.A. et al., 2021 – 28%	Silver S.A. et al., 2021 – 46%
	Chen Y.-T. et al., 2020 – 8,9%	
Оригинальная статья	Chan L. et al., 2021 – 46%	Kanbay M. et al., 2022 – 81,0%
	Diao B. et al., 2021 – 27,1%	Chan L. et al., 2021 – 76%
	Kanbay M. et al., 2022 – 11,9%	Richardson S. et al., 2020 – 22%
	Richardson S. et al., 2020 – 3,2%	
	Cheng Y. et al., 2020 – 5,1%	
	Yildirim C, et al., 2021 – 4,9%	

Почечная дисфункция увеличивает госпитальную летальность с 13,2% до 33,7% (Cheng Y. et al., 2020) [114], которая в группе больных с COVID-19-ассоциированным ОПП составляет 27,6%, в то время как в группе без ОПП — 5,1% (Li D. et al., 2022) [122]. Аналогичные показатели для больных реанимационного профиля составляют 75,9% и 24,1% соответственно (Oweis A.O. et al., 2022) [126]. Известно также, что у больных с исходно увеличенным сывороточным креатинином (SCr) ОПП развивается чаще по сравнению с больными с исходно нормальным уровнем (Cheng Y. et al., 2020) [114].

В наукометрических базах имеется достаточно много исследовательских работ, посвященных изучению связи между биологическими маркерами

воспаления и клиническими исходами COVID-19, из которых основная масса посвящена изучению «старых», «проверенных» маркеров системного воспаления, достойно заслуживших к себе доверие еще в предковидном периоде.

Цистатин С (CysC) — один из информативных маркеров нового поколения не только для ранней диагностики, но и прогнозирования ОПП (Каюков И.Г. и др., 2012) [14]. В то же время патофизиологически ОПП при COVID-19 является одним из наиболее ранних проявлений ПОН, что и определило наш интерес в оценке цистатина С как критерия оценки развития ПОН. Кроме того, на концентрационный уровень CysC влияет не только объем и характер поражения почек, но и другие факторы, такие как, например, системное воспаление с тенденцией к гиперактивности, характерного для тяжелого течения COVID-19. Все эти факты определяют научный интерес к дополнительному и всестороннему изучению маркера CysC для снижения летальных исходов и осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Степень разработанности темы

В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют работы по изучению динамики цистатина С в сыворотке крови (s-CysC) при COVID-19, а в зарубежной литературе опубликованы единичные наблюдения, результаты которых трактуются неоднозначно. Исследовательских работ по изучению динамики цистатина С в моче (u-CysC) при COVID-19 в наукометрических базах нам найти не удалось.

Таким образом, в связи с возникшей эпидемиологической ситуацией по COVID-19, учитывая, что развитие COVID-19-ассоциированного ОПП связано с существенным ухудшением прогноза, назрела необходимость изучения динамики s-CysC и u-CysC у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОРИТ, что и определило выбор темы диссертационного исследования.

Цель исследования: улучшить диагностику и прогнозирование острого повреждения почек, прогнозирование вероятности развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность, клинико-лабораторную характеристику острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19.

2. Исследовать прогностическое значение концентрационных уровней цистатина С в сыворотке крови и в моче для верификации острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

3. Определить прогностическое значение концентрационных уровней цистатина С в сыворотке крови и в моче для прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

4. Разработать методику ранней диагностики острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С.

5. Разработать методику прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С.

Научная новизна

Впервые в мире изучена и обоснована ценность s-CysC для прогнозирования ОПП при ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

Впервые в мире разработана методика ранней диагностики острого повреждения почек у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием s-CysC.

Впервые в нашей стране разработан и внедрен в клиническую практику способ оценки неблагоприятного исхода при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, по уровню s-CysC.

Впервые в мире разработан и внедрен в клиническую практику способ оценки неблагоприятного исхода при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, по уровню u-CysC.

Впервые в мире разработана методика прогнозирования летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием CysC.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе показана значительная распространенность ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОРИТ, а также то, что развитие COVID-19-ассоциированного ОПП связано с существенным ухудшением прогноза.

Внедрение в практику метода определения s-CysC и u-CysC позволит диагностировать развитие повреждения почек на субклиническом уровне развития и прогнозировать возможное развитие летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19.

Разработанные методики ранней диагностики ОПП и летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С, дадут возможность предупредить прогрессирование ОПП за счет коррекции проводимой терапии и инициирования предупредительной нефропротекции, а также стратифицировать больного уже на этапе поступления в стационар и/или ОРИТ и далее ежедневно в дополнение к традиционным маркерам оценки тяжести состояния.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Увеличение концентрации s-CysC ($\geq 1,67$ мг/л) является статистически значимым предиктором развития острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

2. Маркер u-CysC не является достоверным предиктором развития ОПП у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

3. Увеличение концентрации s-CysC ($\geq 1,67$ мг/л) является независимым предиктором госпитального летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

4. Увеличение концентрации u-CysC ($\geq 0,54$ мг/л) является независимым предиктором госпитального летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

Степень достоверности результатов

Достоверность диссертационного исследования подтверждается системным анализом проблемы, проработкой достаточного объема научной литературы, соответствием дизайна и использованных методов поставленной цели и сформулированным задачам исследования, достаточным объемом полученного клинического материала и всесторонним его изучением, использованием современных подходящих методов статистического анализа. Полученные результаты и выводы согласуются с опубликованными результатами исследования по теме диссертации.

Апробация диссертации

Основные материалы диссертационного исследования по мере их получения и научной обработки были доложены на научно-практических конференциях: на XI Международной конференции «Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» (г. Москва, 5–6 октября 2018 г.); на Юбилейной научно-практической конференции Филиала №3 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России «Шесть десятилетий на страже здоровья воинов и жителей Подмосковья» (Московская область, г. Одинцово, 24 ноября 2022 г.); на 5-ом Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (г. Санкт – Петербург, 11–13 мая 2023 г.).

Результаты исследований и основные положения работы представлены и обсуждены на межкафедральном совещании автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (протокол №1 от 13 мая 2024 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации 31.10.2024 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Проведенное исследование соответствует пунктам 1, 2, 3, 5, 6 направлений исследований паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Личный вклад автора в исследовании

Личный вклад автора заключается в планировании исследования, составлении дизайна исследования, обзоре публикаций по теме исследования, диагностике, лечении, динамическом наблюдении больных. Автор самостоятельно провел отбор больных, сбор клинического материала, систематизацию и анализ данных с их последующей статистической обработкой, обобщение и систематизацию результатов исследования, написание текста диссертационного исследования, оформление иллюстративного материала. Автор провел работу по информированию научного и медицинского сообщества о результатах исследования и рекомендациях путем оформления результатов интеллектуальной деятельности в виде патентов, публикаций в научных изданиях и выступлений на научно-практических конференциях по внедрению результатов исследования в медицинскую и образовательную деятельность.

Заключение этической комиссии

Диссертационное исследование проводили с одобрения локального этического комитета автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (протокол №1 от 18 мая 2020 г.) и независимого этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (протокол №279 от 26 июня 2024 года) и рекомендовано к публичной защите по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической (лечебно-диагностической) деятельности федерального государственного казенного учреждения «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России (справка [акт] о внедрении №1 от 21.10.2024 г.) и федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; внедрены в учебный процесс автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (акт внедрения №1 от 20 мая 2024 г.)

Публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертационного исследования опубликовано 20 работ, из них 8 статей — в журналах, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, получено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, характеристика больных и методы исследования, результаты и обсуждение собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка публикаций и полученных патентов, списка условных сокращений и списка литературы, который включает 135 источников (36 отечественных и 99 зарубежных). Работа иллюстрирована 6 рисунками, 10 таблицами и 1 формулой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, которое в большинстве случаев характеризуется преимущественным поражением дыхательных путей [34].

COVID-19 передается чаще всего воздушно-капельным путем (во время чихания, кашля или разговора), но имеются данные и о возможности заражения контактно-бытовым и фекально-оральным путем [26].

Основными входными воротами в организм человека и клетками-мишенями коронавируса SARS-CoV-2 являются альвеолярный эпителий верхних отделов дыхательных путей, эпителий желудка и кишечника, в цитоплазме которых происходит репликация вирусной рибонуклеиновой кислоты. Доминирующим в большинстве случаев органом-мишенью служат легкие. Основа иммунопатогенеза тяжелых форм COVID-19 — депрессия иммунной системы организма с нарушением противовирусных механизмов. В условиях несостоятельности иммунной системы коронавирус SARS-CoV-2 интенсивно реплицируется посредством внутриклеточного ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) и при выходе в межклеточное пространство разрушает клетку-хозяина [35].

Анализ характера течения COVID-19 показывает, что 5% больных переносят новую коронавирусную инфекцию в крайне тяжелой, 14% — в тяжелой, 81% — в средней или легкой форме [115].

Известно, что 10,2% инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 имеют показания к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [125].

Главной причиной к размещению в ОРИТ является острая гипоксическая дыхательная недостаточность, что составляет примерно 60–70% случаев от всех поступающих в ОРИТ [127].

COVID-19 охватывает целый спектр системных поражений, выходящих далеко за рамки одной только дыхательной недостаточности. Некоторые особенности этого заболевания, включая особенности течения ОПП, остаются малоизученными.

1.1. Острое повреждение почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

COVID-19 характеризуется такими осложнениями, как острая дыхательная недостаточность в следствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсис и септический шок, ПОН, включая ОПП. Каждое из вышеуказанных осложнений представляет собой грозное жизнеугрожающее состояние, требующее размещения больного в ОРИТ, и увеличивает потребность протезирования функции внешнего дыхания искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и инициирования ЗПТ. Ухудшается прогноз лечения, растет нуждаемость и продолжительность нахождения на ИВЛ, увеличивается число койко-дней и летальность.

ОПП является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений COVID-19 и вносит значимый вклад в летальность больных с COVID-19. Предполагаемые механизмы повреждения почек при COVID-19 можно разделить на специфические и неспецифические [20].

К специфическим патофизиологическим звеньям ОПП при COVID-19 относят непосредственное прямое повреждение почечных эндотелиальных клеточных структур в результате проникновения вируса через рецептор АПФ-2, нарушение равновесия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

гиперпродукцию провоспалительных медиаторов (цитокиновый шторм) и тромботическое повреждение почек вследствие коагулопатии [133].

К неспецифическим механизмам относят обусловленное высоким положительным давлением в конце выдоха при ИВЛ внутригрудное нарушение кровообращения, системные гемодинамические нарушения, обусловленные правожелудочковой сердечной недостаточностью, гиповолемией, вазоплегией (например при сепсисе), а также ОПП, обусловленное введением нефротоксических препаратов [40]. Сообщалось о значительной роли иммунной системы в патогенезе COVID-19-индуцированного ОПП [10]. Еще одним механизмом, лежащим в основе повреждения почек при COVID-19, является гипоксемия.

В. Diao et al. (2021), ретроспективно проанализировав исходы 85 пациентов с COVID-19 в возрасте 21–92 лет, установили, что ОПП развилось у 27% больных (23 из 85). Результаты патологоанатомических исследований 6 умерших пациентов продемонстрировали наличие острого канальцевого некроза и инфильтрированную лимфоцитами ткань почек. Иммуногистохимический анализ показал, что антиген SARS-CoV-2 NP концентрируется в канальцевой системе почек. Наблюдалась инфильтрация макрофагами CD68 тубулоинтерстиции и мембраноатакующим комплексом (C5b-9), что может вызвать комплемент-опосредованное дальнейшее повреждение почек [77].

Сообщалось об утрате эпителиальных клеток щеточной каймы, а в двух случаях был выявлен инфаркт почки на фоне отсутствия других на то причин при COVID-19-индуцированном ОПП [81].

С. Ronco et al. (2021) объясняют возникающее повреждение почек при COVID-19 механизмами взаимоотношения острой дыхательной и почечной недостаточности (пульмо-ренальным синдромом) [99].

С.Ю. Полушин с соавт. (2021) изучили первичное и вторичное поражение почек при COVID-19 и показали, что в развитие первого основной вклад вносит

выраженное системное воспаление, а второго — дополнительные факторы агрессии [27].

Известно также, что к моменту выписки из стационара у 35% пациентов с COVID-19-ассоциированным ОПП не восстанавливается функция почек [47].

В связи с вышесказанным нам представляется актуальной профилактика этих осложнений, в том числе и ОПП — предупреждение прогрессирования почечного повреждения иницированием ранней нефропротективной терапии, пока функция почек нарушена только на субклиническом уровне, другими словами, не лечить ОПП, а предупредить его развитие.

1.2. Лабораторные прогностические предикторы риска развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмониях тяжелого течения, обусловленных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

По данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 01.01.2020 г. по 31.12.2021 г. было зарегистрировано около 14,9 миллионов случаев смерти, так или иначе связанных с COVID-19 [109].

Согласно имеющимся данным, летальность в ОРИТ может достигать 49% и зависит от многих факторов, в том числе от формы течения, исходного соматического статуса пациента, тактики лечения и т.д. [136].

Значительный вклад в ухудшение состояния пациента с COVID-19 вносит системная воспалительная реакция [12]. Тяжелые формы течения COVID-19 с точки зрения иммунопатогенеза представляют собой вариант цитокинового шторма с иммунной дисфункцией. Иницируется сверхактивность врожденного и приобретенного иммунитета, гиперпродукция/дисрегуляция провоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, фактора некроза опухоли, макрофагального воспалительного белка и др. Активируются маркеры воспаления: СРБ и ферритин [128]. В конечном итоге тяжелые клинические формы COVID-19

заканчиваются инфицированием, сепсисом, септическим шоком, а также ПОН [4].

Общеизвестно, что системная воспалительная реакция организма — универсальный механизм, возникающий при всех критических состояниях, и практически во всех клинических случаях с критическим течением основного заболевания приводит к ПОН, а в особо тяжелых случаях — к гибели пациента. Таким образом, чем выраженнее иммунная реакция, тем тяжелее течение COVID-19.

С учетом вышесказанного чрезвычайно важным в ведении больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, и получающих лечение в ОРИТ, является поддержание витальных функции организма в «гипервоспалительном» периоде. Своевременно распознать начало цитокинового шторма заблаговременно еще на лабораторном (субклиническом) этапе до повреждения органов и систем, диагностировать и прогнозировать возможное прогрессирование течения COVID-19 — все это позволит своевременно внести коррекцию в терапию и тем самым предупредить развитие критических форм.

В то же время организация функционирования лечебных учреждений при массовом поступлении больных на фоне ограниченного количества ресурсов, в том числе врачебно-сестринских бригад, коечных мощностей, обостряет востребованность объективных маркеров, которые позволили бы диагностировать и прогнозировать прогрессирование ПТТ, ассоциированных с COVID-19 [18].

В сложившихся условиях с целью объективизации тяжести состояния и иммунного статуса пациентов с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с целью выбора дальнейшей лечебной тактики в клинических протоколах рекомендовано пользоваться классическими, достаточно хорошо зарекомендовавшими маркерами системного воспаления, такими как количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, уровень прокальцитонина, лимфоцитов, СРБ, фибриногена и ферритина [4].

Мы предполагаем, что CysC как сильнодействующий внеклеточный ингибитор цистеиновых протеаз [6] может себя проявить и в качестве надежного диагностического и прогностического маркера тяжести ПТТ, ассоциированных с COVID-19, а также позволит оценить степень активности иммунной системы организма пациента в ответ на инвазию коронавируса SARS-CoV-2.

Накапливаются данные об участии CysC в иммунной системе человека, хотя роль и механизмы пока не до конца изучены [134].

Есть работы, посвященные изучению CysC при вирусных инфекциях, в том числе и COVID-19: авторы работ отмечают существенное увеличение уровня CysC в сыворотке крови и моче даже на фоне благополучного функционирования почек по общепринятым критериям — SCr, объему мочи (ОМ) [117; 120].

CysC выполняет несколько иммуномодулирующих функций, контролируя активность цистеиновых протеаз и посредством других механизмов, не связанных с его ингибирующей способностью. Продукция CysC увеличивается при системных воспалениях, реагируя на инвазию антигенов экзогенного и эндогенного характера посредством иммунных медиаторов воспаления. Есть и обратные механизмы — CysC влияет на воспаление и индуцированные им иммунные ответы [112].

1.3. Связь цистатина С и коронавирусов

В результате анализа исследований, посвященных изучению взаимоотношений CysC и коронавирусов, мы обнаружили следующие публикации.

В 1991 году (Collins A.R. et al.) лабораторно-экспериментальным методом оценили ингибирующее действие рекомбинантного человеческого CysC на штаммы коронавируса человека OC43 и 229e. Было установлено, что оба вируса

подавлялись на 99% при концентрации CysC 0,1 мМ. Позитивные эффекты CysC авторы связали с его способностью угнетать папаин-подобные протеазы, являющиеся частью полимеразного комплекса коронавируса. Рост штаммов коронавируса человека OC43 и 229е был ингибирован также и при умеренных концентрациях CysC (1–2 мкМ), а физиологические концентрации в биологических средах организма значительно ниже: например, в спинномозговой жидкости — 0,5 мкМ, в сыворотке крови — 0,1 мкМ [57].

Схожие результаты были продемонстрированы в последующей работе A.R. Collins et al. (1998), где исследовалось влияние цистатина D (ингибитора цистеиновой протеазы слюны) на репликацию штаммов коронавируса человека OC43 и 229е. После инкубирования OC43 и 229е с последующим добавлением рекомбинантного цистатина D отмечалось существенное снижение репликации вируса до ICs₀ 0,8 пМ (физиологическая норма в слюне человека составляет 0,12–1,9 пМ в слюне) для обоих штаммов вируса. Авторы пришли к заключению, что цистатин D — мощный ингибитор репликации изучаемых штаммов коронавируса человека [56].

Мы обнаружили, что в ряде исследовательских работ было продемонстрировано противовирусное действие CysC и против других вирусов [48].

1.4. Лабораторные маркеры повреждения почек

Гипотетически идеальный маркер повреждения почек должен быть быстро и свободно воспроизводимым, достоверным, высокоспецифичным и чувствительным, легким для интерпретации, дешевым по себестоимости, дополняющим результаты устоявшихся агентов повреждения почек, неинвазивным, способным верифицировать и дифференцировать разные типы травм и болезней почек, прогнозировать течение заболевания, одинаково быть

пригодным для разных пациентов вне зависимости от их возраста, половой или расовой принадлежности.

Нами было обнаружено, что, суммируя весь современный лабораторный диагностический арсенал ОПП, получается довольно внушительная цифра — более 40 маркеров (таблица 2). В последнее время эти маркеры активно изучаются, а некоторые авторы даже предлагают использовать одновременно целый спектр маркеров для диагностики ОПП.

Таблица 2 — Лабораторные биомаркеры ОПП

Вид повреждения	Биомаркер
Функция почек	<ul style="list-style-type: none"> – SCr в сыворотке крови. – Клиренс SCr. – Цистатин С сыворотки крови и мочи. – Ангиотензиноген мочи. – Азот мочевины. – Фракционная экскреция магния
Структурное и клеточное повреждение	<ul style="list-style-type: none"> – Альбумин в моче. – Маркеры повреждения висцеральных эпителиальных клеток капсулы Боумена–Шумлянского (подоцин, подоцитурия, подокаликсин, нефрин). – Маркеры поражения тубулоинтерстиция (NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, KIM-1 — молекула повреждения почек 1, L-FABP — печеночный протеин). – Факторы экзосомальной транскрипции (АТФ-3 – ОПП, WT-1 – ХБП)
Повреждение клетки в результате окисления	<ul style="list-style-type: none"> – Метаболиты неферментативного гликозилирования (пентозидин). – Продукты деградации поврежденной ДНК (окисленное производное дезоксигуанозина в моче). – Продукты перекисного окисления липидов (8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал)
Фиброз	<ul style="list-style-type: none"> – Трансформирующий бета-индуцированный фактор роста (Big-H3). – Коллаген IV типа. – Фактор роста опухоли бета 1 (TGF-β1). – Фактор роста соединительной ткани (CTGF)
Иммунно-воспалительный ответ	<ul style="list-style-type: none"> – Хемокины (моноцитарный хемотаксический протеин-1, интерферон-гамма индуцибельный протеин 10, трансмембранный хемокин CXCL16, MIF) – Иммуноглобулины (G, A, M) в моче – Медиаторы альтерации и экссудации (молекула адгезии-1, ИЛ-18, TNFR-1). – Компоненты комплемента (3d, 4d, H)

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; ХБП — хроническая болезнь почек; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Скорость клубочковой фильтрации

На практике наиболее доступными маркерами повреждения почек остаются скорость клубочковой фильтрации (СКФ), азот мочевины крови, SCr, OM, которые являются продуктами метаболизма протеинов, хотя экстраренальных факторов, влияющих на концентрацию этих маркеров, довольно большое количество. В действующих клинических рекомендациях указано оценивать функцию почек по SCr и OM в силу их относительной дешевизны и распространенности в клинической практике [16].

СКФ — общепризнанный и наилучший показатель для оценки функции почек, а для ее определения на сегодняшний день наиболее доступным маркером остается SCr [31] при условии отсутствия первичных болезней почек.

Доминирующий фактор, определяющий СКФ, — фильтрационное давление, которую создает перфузионное давление. Фильтрационное давление регулируется тонусом приносящей и выносящей артериол благодаря сократительным элементам мезангиальных клеток, реагирующих на вазоактивные гормоны. Почки хорошо кровоснабжаются и получают около 25% от сердечного выброса [19], а главный регулятор потока крови через клубочковые капилляры — афферентные и эфферентные артериолы [13]. Стабильность почечного кровотока и СКФ регулируются почечной ауторегуляцией в условиях колебания систолического артериального давления в широких пределах (80–180 мм рт.ст.), а темп диуреза регулируется канальцевой реабсорбцией [130].

Креатинин

SCr (химическая формула $C_4H_7N_3O$, результат креатин-фосфатной реакции, побочный продукт метаболизма) образуется посредством

неферментативной конверсии креатина и фосфокреатина, выделяется мышцами в кровеносное русло, экскретируется почками [5].

Внепочечными факторами, снижающими концентрацию SCr в организме, являются уменьшение мышечной массы, тетра- или парапарез, диета с увеличенным количеством протеинов, лекарственные препараты, блокирующие канальцевую секрецию SCr (триметоприм, циметидин), женский пол и негроидная раса, а факторами, увеличивающими концентрацию SCr, являются увеличение мышечной массы, диета с низким содержанием протеинов, обезвоживание организма, лекарственные препараты (N-ацетилцистеин) [30].

Недостатком SCr как маркера ОПП является позднее реагирование на снижение скорости клубочковой фильтрации или канальцевое повреждение, а также повышение SCr только при повреждении более 50% нефронов [11; 28]. Концентрация SCr остается в референсных значениях еще несколько дней с момента повреждения почек [131].

В отделениях реанимации довольно часто сталкиваются с состояниями, влияющими на SCr, такими как гипергидратация и истощение.

Таким образом, мы предполагаем, что SCr — надежный диагностический маркер COVID-19-ассоциированного ОПП, но не своевременный, то есть запоздалый.

Мочевина

Мочевина (химическая формула $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$) — продукт заключительного азотистого обмена (орнитинового цикла), благодаря которому из организма выделяется около 90% азота, сохраняя азотистый баланс.

Внепочечными факторами, уменьшающими концентрацию мочевины в организме, являются уменьшение содержания протеинов в суточном рационе, беременность, дисфункция или недостаточность печени, потребление стероидов, а к факторам, увеличивающим ее концентрацию, относятся диета богатая протеинами, хроническое голодание, дегидратация, желудочно-кишечные кровотечения.

Мочевина является одним из «старейших» маркеров почечной дисфункции [21]. Хотя более тонкая оценка функции почек благодаря мочеvine в сыворотке крови невозможна, тем не менее, этот маркер из числа рутинных лабораторных показателей удачно вписывается в прогностические шкалы при поражении других органов и систем.

Объем мочи

Недостаткам объёма мочи являются гипердиагностика ОПП при дегидратации и невозможность оценки на основании однократного измерения, а также необходимость регулярного контроля. В работах по изучению SCr и OM было установлено, что ОПП в 40% случаев не верифицируется по SCr, хотя ОПП в этих случаях подтверждается по критерию OM. При этом при анализе OM выявляют не только больше пациентов с ОПП, но и верифицирует ОПП на 11 часов раньше [121].

Больные с ОПП, диагностированным только по критерию OM, — это, как правило, пациенты с первой стадией ОПП, хорошим и быстрыми результатами в терапии. Установлено, что OM 0,3 мл/кг/час и менее за 6 часов ассоциирован с повышением числа летальных исходов и частотой выполнения диализа и является независимым прогностическим фактором смерти как в стационаре, так и в течение первого года после выписки из стационара [124].

Доказано, что в условиях незначительного увеличения SCr или OM резко увеличивается смертность — с 18% до 30% — при условии достижения одним

из них критерия 3 стадии, а в случае сочетания их увеличения — до значений 3 стадии, а летальность при этом возрастает до 51,1% [118].

В отличие от SCr OM — маркер, для которого не требуется уточнения, какой он был раньше (базовый уровень).

Снижение OM на фоне физиологических значений SCr и СКФ иногда гипердиагностирует представление о повреждении почек, так как олигурия может наблюдаться и при обезвоживании. Кроме того, на снижение OM влияет гипотония, прием диуретиков и вазопрессиннов.

К недостаткам OM как маркера ОПП можно отнести невозможность его оценки путем разового измерения, а также потребность в постоянном динамическом контроле [24].

Существуют и другие лабораторные маркеры, позволяющие оценить функцию почек, такие как концентрация натрия в моче, фракционная экскреция натрия, фракционная экскреция мочевой кислоты, соотношение концентраций мочевины в моче, клиренс инулина, щелочная фосфатаза в моче, а также целый ряд биомаркеров нового поколения, например CysC.

Цистатин С

Впервые CysC был выделен норвежскими микробиологами-иммунологами K. Fossum и J.R. Whitaker в 1960-х годах из куриного яичного белка. Полученный белок получил название «гамма-след» ввиду его расположения в непосредственной близости от гамма-диапазона при иммуноэлектрофорезе. Было установлено, что полученное вещество подавляет активность папаина, фицина и дипептидазы [73].

Однако в начале 1980-х годов A. Anastasi et al. после очистки куриного яичного белка в ходе аффинной хроматографии на овомуцине, аффинной хроматографии на карбоксиметилпапаин-сефарозе и хроматофокусировании выделенный белок получил название «цистатин» [63].

К настоящему времени идентифицировано 8 представителей семейства цистатинов, которые принято разделять на три типа [118].:

- первый тип — внутриклеточные цистатины (А, В);
- второй тип — внеклеточные цистатины (С, D, Е/М, F, G, S, SN, SA);
- третий тип — внутрисосудистые цистатины (Н- и L-гликопротеиды).

CysC — внеклеточный низкомолекулярный протеин, мономер, массой от 13 343 до 13 359 Да [74], структурно представляющий собой 122 аминокислотных остатка, кодирован геном *CST3*, расположенным на 20-й хромосоме. По своему функциональному предназначению CysC является сильнодействующим белком-ингибитором цистеиновых протеаз, основным эндогенным ингибитором катепсинов Н, В, L и кальпаинов. Блокировка активности энзимов предотвращает их деструктивное влияние на экстрацеллюлярный протеиновый матрикс, что жизненно важно для регуляции физиологических реакций [82]. Известно также, что CysC не связывается с белками плазмы [76].

Впервые в организме человека CysC обнаружили в ликворе и в моче у пациентов с ОПП в 1979 году. В настоящее время известно, что CysC содержится и в других жидкостях организма, таких как плазма крови, грудное молоко, семенная жидкость, слюна [14].

Продуцируется CysC с постоянной скоростью во всех ядродержащих клетках организма, а его низкая молекулярная масса позволяет легко фильтроваться через почечные клубочки [7]. CysC на 99% реабсорбируется в проксимальном извитом канальце нефрона путем связывания с рецептором с мегалином с последующим метаболизмом в эпителиоцитах. CysC в отличие от SCr не синтезируется и не секретруется самой канальцевой системой почек, а оставшаяся часть выделяется в неизменном виде с мочой. Именно поэтому обнаружение CysC в моче свидетельствует об ОПП, демонстрирует

сохраненную клубочковую фильтрацию и сниженную абсорбцию CysC в проксимальных отделах канальцевой системы почек. Такая кинетика позволяет рассматривать CysC в качестве «идеального» эндогенного (не требующего экзогенного введения) биомаркера для объективной оценки функционального состояния почек [14].

Н. Löfberg et al. в 1979 году первыми опубликовали информацию о значительном (13-кратном) увеличении уровня «гамма-следа» в плазме крови у больного, получающего ЗПТ по поводу тяжелой почечной недостаточности по сравнению со средними плазменными концентрациями здоровых людей. Также в исследовании были приведены физиологические значения для различных биологических жидкостей организма человека ($M \pm SD$): ликвор — $5,8 \pm 2,2$ мг/л, кровь — $1,1 \pm 0,42$ мг/л, слюна — $1,8 \pm 0,88$ мг/л, моча — $0,095 \pm 0,057$ мг/л [84].

По данным проведенного в 2018 году Международной экспертной группой (International Survey on the Management of Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapies) опроса среди 450 участников 36-го Международного курса по острому повреждению почек и непрерывной ЗПТ в Италии (36th International Course on AKI and Continuous RRT, Vicenza, Italy), было установлено, что CysC — наиболее известный и часто используемый опрошенными врачами из всех новых диагностических биомаркеров ОПП (выбрали 19% участников опроса). Резюмируя итоги дискуссии, был сделан вывод о необходимости более частого использования современных биомаркеров в повседневной клинической практике с целью мониторинга функции почек и раннего диагностирования ОПП. Из опрошенных 25% ($n=92$) заявили, что новые биомаркеры должны заменить SCr в ежедневной клинической практике [79].

Исследования последних лет показали, что CysC является надежным индикатором функционального состояния почек, характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет верифицировать

дисфункцию почек на субклиническом этапе развития, однако в повседневной клинической практике используется крайне редко [9].

Цистатин С и СКФ

Общепризнано, что СКФ наилучшим образом демонстрирует функциональное состояние почек [16] и имеет большое практическое значение в клинической медицине.

Однако в качестве «золотого стандарта», позволяющего определить СКФ, используются экзогенные маркеры, такие как йоталамат, радионуклид, инулин, йогексол. При этом следует признать, что проблема определения СКФ с помощью экзогенного маркера — задача не из легких и на практике не доступна. Чаще всего СКФ измеряют по формулам на основе SCr, но результаты исследований, основанных на доказательной медицине, демонстрируют преимущество по формулам на основе s-CysC. Так, в отличие от SCr концентрация s-CysC коррелирует с СКФ даже в диапазоне от 60 до 90 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$, что подтверждает лучшую чувствительность s-CysC в качестве маркера дисфункции клубочковой фильтрации почек [75].

В метаанализе V.R. Dharnidharka et al. (2002), охватившем 54 исследования, опубликованных до 31 декабря 2001 года (4500 пациентов), приведен сравнительный анализ s-CysC и SCr относительно их точности по отношению к «золотому стандарту» (радиоактивные: ^{99}mTc DTPA, ^{51}Cr -EDTA; нерадиоактивные: йогексол, инулин, йоталамат) для определения СКФ. Статистический анализ продемонстрировал превосходство s-CysC над SCr для расчета СКФ: коэффициент корреляции s-CysC — 0,92, SCr — 0,74, AUC ROC s-CysC — 0,93, AUC ROC SCr — 0,84 [67].

Аналогичные результаты были получены и в другом метаанализе, где изучались статьи, опубликованные на платформах MEDLINE и EMBASE с января 1984 года по февраль 2006 года. Всего в метаанализ вошли 24 исследования по сравнению СКФ с «золотым» стандартом ($n=2007$). Полученные данные продемонстрировали преимущество s-CysC над SCr для расчета СКФ, диагностическое отношение шансов (DOR, 95% ДИ) для прогнозирования почечной дисфункции (линейная регрессии Мозеса–Литтенберга): s-CysC — 3,99 (95% ДИ 3,41–4,57); SCr — 2,79 (95% ДИ 2,12–3,46). Чувствительность s-CysC составила 81% (95% ДИ 76–85), специфичность — 88% (95% ДИ 84–91), чувствительность SCr — 69% (95% ДИ 61–76), специфичность — 88% (95% ДИ 83–92) [68].

В научно-исследовательских базах найдено огромное количество работ, свидетельствующих о том, что s-CysC — надежный диагностико-прогностический биомаркер ОПП, динамика уровней которого коррелирует со степенью функциональных нарушений почек.

Так, например, Z. Yong et al. (2017) [90] опубликовали результаты метаанализа, целью которого стало установление диагностической надежности CysC для ОПП. Были изучены 30 проспективных когортных исследований ($n=4247$; 15 стран). В 23,12% ($n=982$) случаев развилось ОПП. То есть, s-CysC продемонстрировал высокую прогностическую значимость для ОПП (AUC ROC — 0,89).

В проспективном исследовании S. Herget-Rosenthal et al. (2004) была изучена динамика уровней s-CysC и SCr у больных старше 70 лет ($n=85$) с высоким риском развития ОПП, исходным SCr меньше 115 мкмоль/л. Результаты исследования показали, что s-CysC позволяет верифицировать ОПП на 2–3 дня раньше, чем SCr, традиционный маркер ОПП [69].

Как указывалось выше, CysC беспрепятственно фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. ОПП характеризуется

повреждением эпителиальных клеток проксимальных канальцев и, как следствие, уменьшением абсорбции CysC, что в конечном итоге приводит к увеличению концентрации u-CysC [51]. Таким образом, u-CysC по сравнению с s-CysC при ОПП появляется раньше и более чувствителен. После введения животным гентамицина и цисплатина u-CysC увеличивался еще до структурного повреждения проксимальных канальцев [60; 105].

J.L. Kouner et al. (2008) проспективно изучали динамику уровней s-CysC и u-CysC у больных, перенесших плановую операцию на сердце. Наивысшие уровни u-CysC регистрировались через 6 часов после поступления пациента в реанимацию: в группе без ОПП отмечалось 8-кратное увеличение, а в группе с ОПП — 147-кратное. В аналогичном периоде s-CysC вырос в группе больных без ОПП на 1,47 мг/л, а в группе с ОПП — на 1,76 мг/л [106].

В ряде случаев с целью улучшения диагностико-прогностической возможности предлагаются лабораторно-диагностические модели прогнозирования ОПП типа «CysC плюс». Так, A.M. Nei et al. (2020) продемонстрировали преимущество модели «s-CysC/SCr» для прогнозирования ОПП у реанимационных больных по сравнению моно вариантами. Особенно подчеркивалась способность модели «s-CysC/SCr» верифицировать ОПП в условиях субклинической почечной дисфункции [93].

По результатам накопленной доказательной базы, свидетельствующей о высокой диагностико-прогностической чувствительности и специфичности s-CysC для ОПП, в 2004 году s-CysC был официально одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве маркера определения СКФ.

K.A. Gharaibeh et al. в 2017 году продемонстрировали, что уровень s-CysC не только растет раньше SCr у больных ОПП, но и возвращается в норму быстрее, чем SCr ($p < 0,001$) [66].

Полученные результаты по изучению s-CysC показывают его высокую чувствительность и специфичность в качестве диагностического и прогностического биомаркера ОПП при различных заболеваниях и состояниях. Также известно, что s-CysC диагностирует ОПП на субклиническом уровне развития, что позволяет своевременно инициировать нефропротективную терапию, внести коррекцию терапии основного заболевания, модифицировать инфузионную программу, нивелировать нарушения кислотно-основного состояния, корригировать терапию, исключая в том числе нефротоксичные препараты, например антибиотики и рентгеноконтрастные вещества. Вышеуказанный лечебно-профилактический комплекс позволяет профилактировать прогрессирование ОПП — предупредить, а не лечить ОПП.

В некоторых изученных нами материалах, посвященных изучению возможной связи между CysC и системным воспалением, содержатся разнонаправленные выводы: в ряде работ отмечалась положительная связь между концентрацией s-CysC и системным воспалением [59; 107; 108], тогда как в других эта связь не была доказана [78].

Следует отметить, что даже когда авторы исследования указывали на связь между системным воспалением и CysC, это не влияло на диагностическо-прогностическую чувствительность и специфичность последнего в качестве маркера ОПП [59; 107; 108].

Прогностическая ценность уровня CysC для исходов ОПП

Общеизвестно, что в случае осложнения заболеваний ОПП ухудшаются и результаты проводимого лечения. Научных публикаций, посвященных этому вопросу, достаточно много, и среди них можно выделить следующие.

T. Mandelbaum et al. (2011) проанализировали 14 524 историй болезни взрослых пациентов, из которых 57% (n=8279) на этапе лечения в ОРИТ основное заболевание осложнилось развитием ОПП. Внутригоспитальная

летальность составила 13,9%, 16,4%, 33,8% при ОПП 1-й, 2-й и 3-й стадии соответственно, тогда как среди больных без ОПП этот показатель был значительно меньше — 6,2% ($p < 0,0001$) [86].

Сходные результаты были продемонстрированы в масштабном ($n=864933$) ретроспективном исследовании G. Fortrie et al. (2019). Было установлено, что у больных после перенесенного ОПП, не потребовавшего ЗПТ, риск долгосрочной смертности составил 1,41 (95% ДИ 1,39–1,43) — 1,36, 1,46 и 1,59 для 1-й, 2-й и 3-й стадии соответственно ($p < 0,001$) [72].

В литературных источниках отмечается связь между хронической болезнью почек (ХБП) и летальными исходами при COVID-19. В частности сообщается, что возраст 60 лет и более является статистически значимым предиктором летального исхода у больных с COVID-19 (ОШ=3,84; 95% ДИ 1,56–9,44; $p=0,003$) [17].

Следует отметить, что в настоящее время в широкую клиническую практику пока не вошли маркеры, позволяющие прогнозировать хронизацию и/или разрешение острых нарушений функции почек. Результаты некоторых исследований позволяют осторожно предположить, что s-CysC может прогнозировать завершение ЗПТ ввиду восстановления почечной функции у больных, находящихся в критическом состоянии и страдающих ОПП [37].

Были предложены варианты создания соотношений (например, SCr/s-CysC) для прогнозирования смертности у больных, получающих терапию в условиях ОРИТ, в том числе с протезированием функций почек с ЗПТ. Одна из таких работ (Jung C.-Y. et al.) была проведена в Корее в 2020 году. Наблюдалось всего 1588 больных, лечившихся в ОРИТ и получавшие ЗПТ. Предельные значения соотношений SCr/s-CysC варьировали от 0,08 до 10,48, а 30-дневная и 90-дневная смертность была значительно выше в группе с низким соотношением SCr/s-CysC. Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса продемонстрировал снижение риска

летального исхода по квартилям по принципу: чем выше соотношение SCr/s-CysC — тем ниже смертность [62].

J.Z. Willey et al. (2020) подтвердили взаимосвязь между s-CysC и летальностью. Исследование NOMAS проводилось проспективно в Северном Манхэттене (США) с включением 2988 больных (средний возраст 69 ± 10 лет), получающих амбулаторную медицинскую помощь. Наблюдательный срок за больными составил 18 лет. Изучали s-CysC и SCr в качестве маркеров прогнозирования риска смерти. Результаты исследования показали, что СКФ по s-CysC лучше прогнозировала смерть по сравнению с SCr (AUC s-CysC — 0,73, AUC SCr — 0,67, $p < 0,0001$ [61].

Аналогичные результаты были получены и при изучении s-CysC в качестве прогностического маркера 60-дневной смертности и восстановления функционирования почек после ОПП. Были изучены 102 больных с ОПП, получавших лечение в ОРИТ, в том числе ЗПТ. Авторы исследования пришли к выводу, что s-CysC хорошо прогнозирует нормализацию функционального статуса почек и 60-дневную летальность [49].

Изученные нами публикации, посвященные изучению CysC в качестве диагностико-прогностического биомаркера ОПП при пневмониях в целом и при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, в частности, представлены в малом количестве.

Имеются две оригинальные работы, выполненные в «предковидном» периоде по изучению CysC у больных с ОПП при пневмониях. Обе работы изучают динамику уровней CysC в рамках определения его диагностико-прогностической ценности у больных, получающих терапию в реанимации общего профиля. Из этих работ получить отдельную информацию по вопросу «пневмония–CysC–ОПП» не представляется возможным, так как пневмонии не изучались отдельно от других нозологий. В одной из них изучалось сепсис-

индуцированное ОПП (n=151, из которых у 63 ОПП развилось, 41,2%) [113], а в другой работе — ОПП (n=72 из которых ОПП развилось у 19 пациентов, 26%).

Таким образом, панель биомаркеров нового поколения, представленных в реальной клинической практике, недостаточно широка. Сейчас уже опубликовано достаточно большое количество публикаций, рассматривающих различные механизмы патофизиологии и патоморфологии почек при их повреждении. Безусловно, появление новых биомаркеров ОПП с возможностью оценить «объем и глубину» повреждения почечной паренхимы даст возможность клиницистам улучшить исходы лечения ОПП.

Разработка и внедрение в повседневную практику новых биомаркеров позволит верифицировать повреждение почек на субклиническом уровне своего развития, различать структурные повреждения почек, верифицировать этиологию и реагировать на усугубление повреждения.

Маркеры ОПП с высокой чувствительностью и специфичностью, определяющиеся в крови или в моче после начального повреждения эпителиальных почечных клеток, предоставят возможность реагировать на ОПП на ранних этапах его развития, корректировать фармакотерапию, в частности отменить нефротоксичные лекарственные препараты, а также инициировать нефропротекцию и, при необходимости, ЗПТ.

Представленные выше результаты исследовательских работ дают основание полагать и сделать вывод, что CysC — перспективный диагностико-прогностический маркер ОПП с высокой чувствительностью и специфичностью.

Также, исходя из вышеуказанного, CysC является не только доказанным биохимическим маркером ОПП, но и с учетом динамики его уровней и патофизиологических механизмов его повышения в крови и моче может рассматриваться более широко — в качестве диагностического и

прогностического критерия, особенно у больных, находящихся в критических состояниях.

Основными причинами ОПП тяжелобольных пациентов является сепсис, иммунный ответ на инфекцию — все это связано с повышенным риском смерти. Известно, что ОПП распространено и у пациентов с пневмонией нетяжелого течения и также связано с более выраженным аномальным иммунным ответом и повышенным риском смерти [44].

s-CysC — доказанный эндогенный биомаркер ОПП [15]. Вместе с тем патофизиологически ОПП при ПТТ, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, является одним из наиболее ранних проявлений ПОН, что и определило наш интерес к оценке CysC как критерию ОПП. Доступных публикаций по изучению u-CysC при COVID-19 нам не удалось найти.

На наш взгляд, ранняя верификация факторов риска, влияющих на прогноз при ПТТ, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, позволит своевременно внести изменения в тактику введения критических пациентов, тем самым снизить риск потенциальных неблагоприятных исходов, в том числе и смертность.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», клиническая часть исследования — в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России.

Диссертационное исследование проводили с одобрения локального этического комитета автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (протокол №1 от 18 мая 2020 г.) и независимого этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (протокол №279 от 26 июня 2024 года).

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании было подписано каждым пациентом.

В ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России проведено проспективное одноцентровое исследование с включением пациентов в возрасте от 18 лет и старше, проходивших лечение в ОРИТ многофункционального центра с 1 июня 2020 г. по 14 февраля 2022 г. по поводу ПТТ, ассоциированных с COVID-19, и нуждающихся в респираторной терапии (оксигенотерапии, гелиокс-терапии, высокопоточной назальной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких, инвазивной искусственной вентиляции легких).

Критерии включения больного в исследование: возраст 18 лет и старше, диагностированная ПТТ, ассоциированная с COVID-19, получение терапии в ОРИТ, наличие подписанного больным информированного согласия.

Критерии невключения: наличие фоновых заболеваний почек или подозрение на нее, протеинурия и гематурия в течение 3-х предыдущих месяцев, трансплантация почки в анамнезе, злокачественные новообразования (диагностированное или пролеченное в течение последних 5 лет), отсутствие подписанного больным информированного согласия.

Критерии исключения: ятрогенное осложнение (аллергические реакции на лекарственные препараты, аспирационная пневмония, пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс), перевод больного в другое лечебное учреждение, отказ больного от дальнейшего участия в исследовании.

Конечные точки исследования

Первичными конечными точками исследования были выбраны следующие: развитие или неразвитие ОПП (по критериям KDIGO) в стационаре, неблагоприятный исход в стационаре (смерть) или выздоровление.

Всего в исследование были включены 117 больных, которые по результатам выполненных исследований и в зависимости от поставленных задач диссертационной работы были разделены на четыре группы. Для выполнения первой, второй и четвертой задач выборка была разделена следующим образом: 1 группа (n=96) — больные без развития ОПП, 2 группа (n=21) — больные с развитием ОПП. Для выполнения третьей и пятой задач больные были разделены: 3 группа (n=91) — выздоровление, 4 группа (n=26) — летальный исход.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

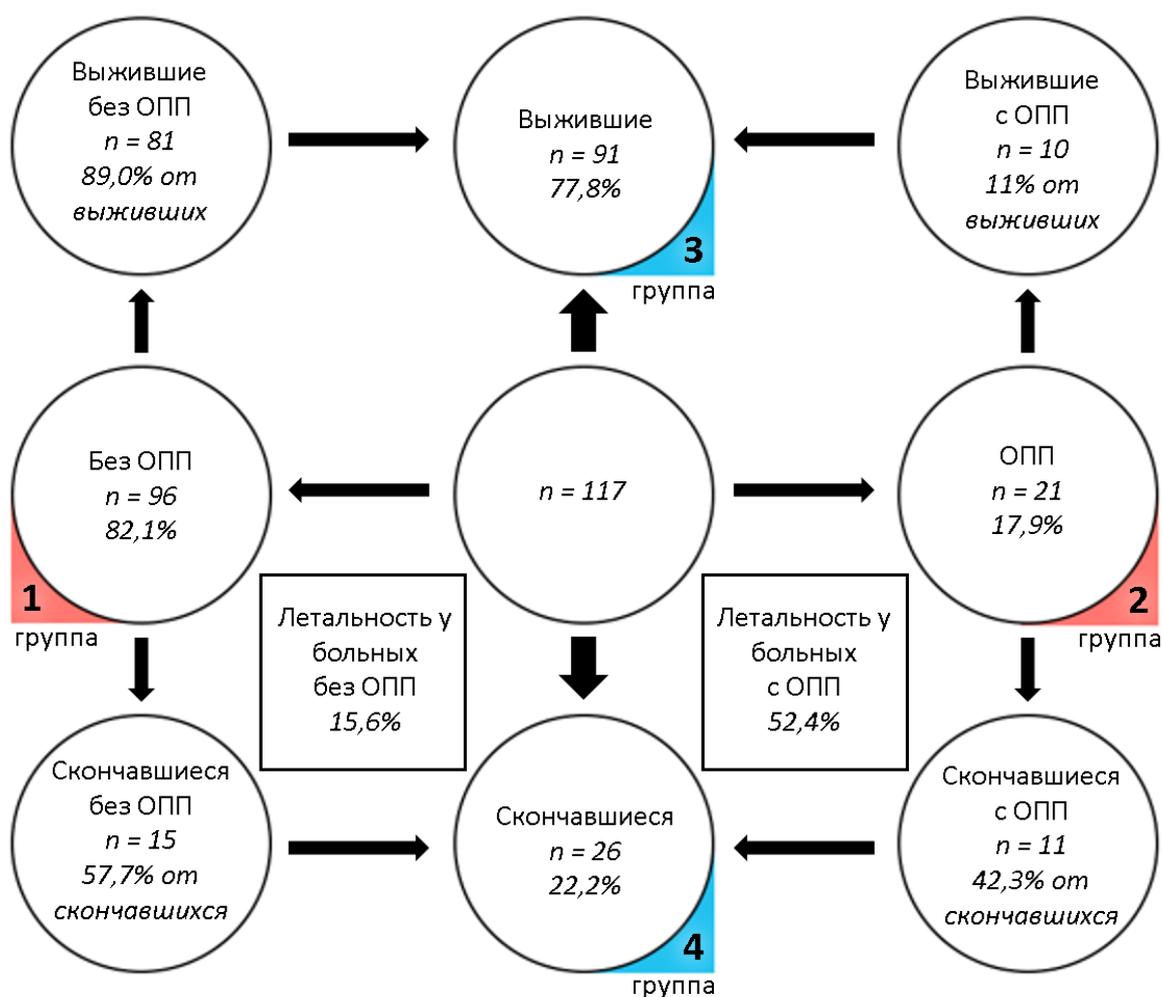


Рисунок 1 — Дизайн исследования.

2.2. Методы диагностики и лечения

Диагностику и оценку степени тяжести ПТТ, ассоциированных с COVID-19, проводили согласно актуальным Российским рекомендациям — Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), действующим на момент лечения конкретного больного, а также общепринятым базисным критериям и с учетом особенностей конкретного больного.

Всем больным при поступлении и далее ежедневно проводили физикальный осмотр с фиксацией полученных данных в истории болезни.

В большинстве случаев симптомами COVID-19 являлись: общая слабость, повышение температуры тела, непродуктивный кашель, быстрая утомляемость, одышка, заложенность в груди.

Течение COVID-19 считали тяжелым или крайне тяжелым при наличии следующих симптомов:

- тахипноэ — ЧДД более 30/мин;
- сатурация 93% и менее;
- индекс оксигенации 300 мм рт.ст. и менее;
- угнетенное сознание;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 60 мм рт.ст.);
- лактат артериальной крови более 2 ммоль/л;
- характерные для вирусного поражения патологические изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ 3–4);
- qSOFA более 2 баллов;
- ОРДС, требующая ИВЛ, острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки;
- септический шок;
- ПОН.

Все лабораторные показатели оценивались регулярно в лабораторных отделениях ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России с соблюдением существующих стандартов — результаты задокументированы. Динамику рутинных показателей контролировали ежедневно с момента поступления в ОРИТ и до перевода в один из инфекционных отделений. Биологический материал (венозная кровь, моча) получали одновременно, который в течение 10–20 минут отправлялся на лабораторные исследования.

Рутинные и регулярно изучаемые показатели включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели (в том числе СРБ,

ферритин, лактат), коагулограмма (в том числе D-димер количественным методом) и прокальцитонин.

Оценивался газовый состав артериальной крови с определением рН крови, напряжения кислорода, напряжения углекислоты, сатурации, индекса оксигенации и других стандартных показателей, а также прикроватно проводилась пульсоксиметрия.

Кроме того, выполнялось электрокардиографическое исследование сердца, также по показаниям оценивали насосную функцию сердца эхокардиографическим методом.

В ряде случаев оценивались дополнительные лабораторные и инструментальные показатели: параметры оценки иммунологического статуса; ультразвуковая визуализация плевральных полостей, органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства; проводилось пункция плевральных полостей с последующим общим, цитологическим, биохимическим и микробиологическим анализом.

Бактериологические исследования выполнялись в бактериологической лаборатории, чувствительность возбудителя определяли диск-диффузным методом. Посев материала из различных локусов, таких как кровь (из двух мест до начала антибактериальной терапии), окраска по Граму и посев мокроты, полученной при глубоком откашливании; мазок из носоглотки и задней стенки глотки, промывные воды из трахеобронхиального дерева у интубированных больных (аспираты), отделяемое из придаточных пазух носа, выпот из плевральных полостей.

С целью верификации возбудителя SARS-CoV-2 проводился тест, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР), биоматериалом для лабораторного исследования служил материал (мазок), полученный из носоглотки и/или ротоглотки. В случае забора материала из двух локусов, материал набирался в одну пробирку.

Ко всем больным для визуализации пневмонии (определения объема поражения) применяли методы лучевой диагностики, такие как

мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей с последующим контролем динамики, интервал контроля был различным (5–7 суток) и зависел от динамики течения.

Пациенты получали стандартную комплексную интенсивную терапию согласно актуальным Российским рекомендациям (Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции [COVID-19]), действующим на момент лечения конкретного пациента, а также согласно общепринятым базисным критериям с учетом особенностей конкретного больного, текущими материальными возможностями и ограничениями нашего медицинского учреждения.

Все больные получали терапию в условиях ОРИТ МФМЦ в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России. Лечил больных врач анестезиолог-реаниматолог при непосредственном участии закрепленного за конкретным больным инфекциониста.

Основными направлениями терапии являлись: этиотропная терапия (фавипиравир, ремдесивир), патогенетическое лечение (глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, олокизумаб), антитромботическая терапия, высокопоточная оксигенация, неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ через эндотрахеальную трубку или трахеостомическую канюлю с динамическим подбором параметров вентиляции, экстракорпоральная очистка крови, ингаляции гелиокса и оксида азота, антибактериальная, антимикотическая, небулайзерная (муколитики, бронхолитики) инфузионная и симптоматическая терапия, инотропная и вазопрессорная поддержка, профилактика язвообразования, коррекция кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, про- и эубиотики, перкуссионный массаж, дыхательная гимнастика, динамический контроль витальных функций организма и мероприятия ухода.

Пациенты с ОРДС получали терапию по протоколу «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного синдрома» [8], а положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) подбиралось по принципу эскалации [22].

В случае осложнения COVID-19 сепсисом или септическим шоком проводилось вазопрессорная (норадреналин) поддержка, а в случае сочетания гипотонии и брадикардии — инотропная (дофамин) терапия. Параметрами для объективной оценки гемодинамики являлись: неинвазивное систолическое и диастолическое артериальное давление, ЧСС и центральное венозное давление.

Диагностика, стратификация стадии и лечение ОПП проводилось по современным международным рекомендациям по диагностике и лечению ОПП — KDIGO (2012), [119], современным Российским рекомендациям [30], основанных на оценке изменения SCr и OM (таблица 3), а также согласно общепринятым базисным критериям с учетом особенностей конкретного больного.

Таблица 3 — Стадии ОПП (KDIGO, 2012) [119]

Стадия	SCr	OM
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на 26,5 мкмоль/л и более	Менее 0,5 мл/кг/час за 6–12 часов
2	В 2–2,9 раза выше исходного	Менее 0,5 мл/кг/час за 12 часов и более
3	В 3 раза выше исходного или повышение до 4 мг/дл и более (353,6 мкмоль/л и более), или начало заместительной почечной терапии	Менее 0,3 мл/кг/час за 24 часа и более или анурия в течение 12 часов и более

2.3. Методы лабораторных исследований

Образцы венозной крови для анализа забирались из локтевой вены или центрального венозного катетера в вакуумные пробирки фирмы «BD Vacutainer» объемом 6,0 мл. Венозная кровь была взята у каждого пациента утром (примерно 07:30), как правило, после ночного сна, в положении лежа, все образцы были проанализированы в течение двух часов после отбора, предварительно центрифугировав в течение 10 минут при 3000 оборотах.

Образцы мочи были собраны через катетер Фолея в 72,6% (85 из 117) случаев или прямо в стерильный контейнер (средняя порция мочи) для сбора биоматериалов фирмы «Полиэфир» одновременно со сбором крови.

Биохимический анализ крови определяли на автоматизированных анализаторах «ADVIA 1200» (SIEMENS, Германия), «Olympus AU450» (OLYMPUS, Япония), общий анализ крови — на анализаторе «SYSMEX XP-300» (Sysmex, Япония), показатели свертывающей системы крови — на коагулометре Sysmex 660 (Sysmex, Япония), общий анализ мочи — на анализаторах Miditron («Roche Diagnostics GmbH», Германия) и Clinitek Atlas (SIEMENS, Германия), газовый состав/кислотно-основные показатели крови — на автоматизированных анализаторах «Rapidlab 348», «Rapidpoint 500» (SIEMENS, Германия).

Концентрационные уровни CysC в сыворотке крови и в моче измеряли иммунотурбидиметрическим методом [64] на биохимическом автоматическом анализаторе AU 480 «Beckman Coulter, Inc., 250 S/Kraemer Blvd., Brea., CA 92821, USA» с применением реактивов, произведенных в DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany.

При возникновении вопросов связывались с производителями и получали уточняющую информацию об особенностях использования реагентов для биохимических исследований *in vitro* s-CysC и u-CysC.

В будние дни и в рабочее время все образцы доставлялись в биохимическую лабораторию в течение 30 минут с момента получения, в другое время — в экспресс-лабораторию с целью центрифугирования крови и ее хранения в условиях минус 20 °С. В последующие будние дни образцы доставлялись в биохимическую лабораторию, оттаивали только один раз, а осадки мочи после полного оттаивания тщательно перемешивали.

В получении клинического материала с целью верификации микробиологической культуры и чувствительности к антибиотикам, ориентировались на общепринятые правила. Материал набирался и транспортировался в бактериологическую лабораторию в специальной

стерильной емкости: герметичных стеклянных флаконах с питательной средой и герметично закрывающихся пластиковых контейнерах. Набор материала осуществляли, по возможности, до первого введения антибиотиков.

2.5. Статистический анализ

Статистически материал обрабатывали с использованием приложения «Excel 2013» к пакету Microsoft Office 2013 (Microsoft, США) и пакетов статистического анализа SPSS Statistics v.23 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) и «Statistica 12» (StatSoft, США). Статистический анализ включал себя методы статистического описания, нормальность распределения переменных оценивали методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и методом Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения межгрупповые различия определяли по t-критерию Стьюдента, а в условиях отличного от нормального распределения — по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Статистические показатели описывали следующим образом: качественные признаки — абсолютное число (n) и доля (%); количественные признаки с нормальным распределением — среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); количественное распределение признаков с ненормальным распределением — медиана (Me), межквартильный размах — первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Достоверными считались различия при их статистической значимости $p < 0,05$.

При планировании исследования было принято решение считать оптимальным объем выборки, соответствующий мощности 90%, и с ошибкой менее 0,05 [88].

Расчетную мощность выборки для первой первичной точки (без ОПП / с ОПП) определяли по методике (формуле) Peduzzi P. et al. (1996), предназначенной для определения минимального объема выборки при логистических регрессиях [38], который составил 55 больных. С учетом того, что расчетный объем выборки составил менее 100 больных, согласно методике J. Scott Long (1997) [80] мощность выборки увеличили.

С целью прогнозирования вероятности развития ОПП выполняли логистический регрессионный анализ. Последующим для оценки их информативности в качестве ранних биомаркеров ОПП применен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности при оптимальной точке «отсечения». Сравнительная оценка ROC-кривых производили посредством анализа площади под кривыми — AUC.

Минимальная расчетная мощность при исследовании второй первичной точки — неблагоприятный исход (смерть)/выздоровевшие — при уровне значимости $p < 0,05$ составила 44 человека [25]. Объем выборки в нашем исследовании составил 117 больных, который по результатам статистической обработки в программе XLSTAT характеризуется для многофакторной регрессии Кокса мощностью 1,0 при допустимой ошибке первого уровня менее 0,05. Величина эффекта (d) была посчитана по формуле Cohen's [83]:

$$d = \frac{X1 - X2}{\sqrt{\frac{SD1^2 - SD2^2}{2}}}, \quad (1)$$

Для s-CysC эта величина составила 0,674 (средний размер эффекта), а для u-CysC — 0,782 (средний размер эффекта).

Для определения возможной взаимосвязи исходных лабораторных показателей (s-CysC, u-CysC, SCr, мочевины, СРБ, общий белок, лейкоциты, лимфоциты, D-димер, тромбоциты, фибриноген) при госпитализации в ОРИТ и неблагоприятного госпитального исхода (смерти) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, использовали многомерную регрессию Кокса.

Оптимальные пороговые значения выявленных посредством многомерного регрессионного анализа Кокса прогностических предикторов для прогнозирования неблагоприятного госпитального исхода (смерти), а также чувствительность и специфичность определяли с помощью ROC-кривой.

Также посредством ROC-анализа установлены пороговые оптимальные значения отсечки s-CysC и u-CysC для прогнозирования неблагоприятного госпитального исхода (смерти).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диссертационное исследование выполнено в период с июня 2020 года по февраль 2022 года на базе ОРИТ многофункционального центра ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России (г. Подольск) с включением больных, проходивших лечение по поводу ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

В общую исследовательскую когорту вошло 117 человек, из них 90 мужчин и 27 женщин. Медиана возраста составила 49 лет (Q1–Q3: 43–62).

Маршрутизация пациентов в ОРИТ была следующей: 54,7% (n=64) переведены из инфекционных отделений; 21,3% (n=25) поступили прямо из дома; 19,6% (n=23) переведены из ОРИТ структурных подразделений ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России, а остальные 4,27% (n=5) — переводом из других лечебных учреждений.

При исследовании клинического материала (мазок из носоглотки или ротоглотки/зева) вирус SARS-CoV-2 был верифицирован у 67,5% (n=79) больных.

В случае отрицательного результата ПЦР и с целью определения текущей фазы инфекционного процесса, а в ряде случаев и для мониторинга появления и оценки динамики определяли антитела к вирусу класса IgM и IgG. Результаты анализов на антитела к вирусу SARS-CoV-2 были следующие: IgM положительный — 50,4% (n=59), IgM отрицательный — 14,5% (n=17), IgG положительный — 34,1% (n=40), IgG отрицательный — 23,9% (n=28).

При анализе сроков госпитализации в стационар и размещения в ОРИТ от момента начала заболевания статистически значимых различий между группами исследования с ОПП и без ОПП не выявлено ($p=0,932$, $p=0,854$ соответственно). В целом в когорте пациентов сроки госпитализации были следующими: в стационар — 6-е (Q1–Q3: 5–8) сутки, в ОРИТ — 10-е (Q1–Q3: 8–12) сутки.

3.1. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19

ОПП в соответствии критериями KDIGO было диагностировано у 17,9% (21 из 117) больных со следующим стадийным распределением:

- 1 стадия — 8,5% (n=10);
- 2 стадия — 3,41% (n=4);
- 3 стадия — 5,98% (n=7).

У каждого из 21 пациентов с развившимся ОПП наблюдалось повышение уровня SCr. В тоже время уменьшение ОМ (второго критерия ОПП) было выявлено только у 3 пациентов. Всего функция почек страдала у 36,8% (43 из 117) больных, из которых дисфункция (увеличение SCr выше нормы, но не достигающее диагностических критериев KDIGO) наблюдалась у 18,8% (22 из 117) больных. ЗПТ было проведено 4 больным, и в каждом случае инициировались сеансы продленной вено-венозной гемодиализации.

К моменту выписки из госпиталя функция почек восстановилась в полном объеме у всех выживших больных из группы с ОПП.

Из общей когорты 19,7% (23 из 117) больным была инициирована ИВЛ, в том числе 66,7% (14 из 21) больным из группы с ОПП и 9,38% (9 из 96) — из группы без ОПП (критерий $\chi^2=35,810$, $p<0,001$).

Анализ доступных нам исследований, направленных на изучение функций почек у больных с COVID-19, показал значительную распространенность поражения почек при COVID-19 [87]. Тяжесть поражения зависела от характера течения COVID-19 и была обусловлена непосредственным прямым нефротропным и нефротоксическим действием вируса SARS-CoV-2, гипоксией и развитием шока [52; 87].

Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика больных с ОПП и без ОПП представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика больных с ОПП и без ОПП

№ п/п	Показатели	Значения показателей в группах				
		Всего (n=117) Me (Q1–Q3)*	Без ОПП (n=96) Me (Q1– Q3)*	С ОПП (n=21) Me (Q1– Q3)*	Mann–Whitney U-test	p-value
1	Возраст, лет	49 (43–62)	47,5 (41–55)	65 (58–71)	U=157,5 Z=3,755	0,001
2	Мужчины/женщины, n	75/42	66/30	9/12	/-/	/-/
3	Летальность	22,2% (n=26)	15,62% (n=15)	52,4% (n=11)	/-/	/-/
4	Сроки поступления в стационар от начала заболевания, сутки	6 (5–8)	6 (5–8)	6,5 (2–8)	U=441 Z=0,085	0,932
5	Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, сутки	10 (8–12)	10 (8–12)	10 (7–12)	U=433,5 Z=0,183	0,854
6	Продолжительность лечения в ОРИТ, сутки	7 (5–11)	6 (4–10)	9 (7–14)	U=299 Z=-1,875	0,061
7	Продолжительность лечения в стационаре, сутки	21 (12–28)	21 (12–28)	22 (12–30)	U=324,5 Z=-0,246	0,805
8	Тяжесть состояния больных по шкале NEWS, баллы, max	10 (8–11)	9 (8–11)	12,5 (10–13)	U=202,5 Z=-3,219	0,001
9	Тяжесть состояния больных по шкале CRB-65, баллы, max	2 (1–2)	1 (1–2)	2 (2–3)	U=232 Z=-2,896	0,004
10	Тяжесть состояния больных по шкале CURB, баллы, max	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (3–4)	U=152,5 Z=-3,989	0,001
11	Тяжесть состояния больных по шкале SMRT-CO, баллы, max	4 (4–5)	4 (4–4)	5 (4–6)	U=267,5 Z=-2,525	0,012
12	Тяжесть состояния больных по шкале SMART-COP, баллы, max	4 (4–4)	4 (4–4)	5,5 (4–6)	U=258,5 Z=-2,613	0,009
13	Тяжесть состояния больных по шкале PORT(PSI), баллы, max	30 (10–50)	20 (10–40)	60 (50–87,5)	U=52 Z=-4,342	0,001
14	Тяжесть состояния больных по шкале SOFA, баллы, max	3 (2–5)	3 (2–4)	7 (4–9)	U=137,5 Z=-4,095	0,001
15	Тяжесть состояния больных по шкале qSOFA, баллы, max	1 (1–2)	1 (1–2)	2 (1–2)	U=334,5 Z=-1,599	0,110
16	Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II, баллы, max	9,5 (7–13)	9 (6–11)	19,5 (14–26)	U=145 Z=-3,950	0,001
17	Гемоглобин, г/л, max	127 (115–139)	127,5 (117–140)	120,5 (83–132)	U=327 Z=1,569	0,117
18	Эритроциты, 10 ¹² /л, max	4,33 (3,86–4,65)	4,41 (3,9–4,7)	4,07 (2,69–4,34)	U=268 Z=2,337	0,020
19	Мочевина, ммоль/л, max	8,55 (6,7–12,1)	7,7 (6,6–10,4)	17,3 (11,6–20,2)	U=103 Z=-4,486	0,001
20	Креатинин, мкмоль/л, max	104 (94–129)	99,5 (94–104)	174,5 (156–309)	U=15 Z=-5,632	0,000
21	СРБ, мг/л, max	134,25 (62–176)	118,1 (59–166)	174 (63–204)	U=303 Z=-1,881	0,060
22	Общий белок, г/л, min	54,7 (51–59,5)	55 (52–60)	52 (51–55)	U=317 Z=1,271	0,204
23	Ферритин, мкг/л, max	138,2 (102–239,5)	596,4 (102–711)	118 (85–579,5)	U=298 Z=1,971	0,04
24	Лейкоциты, тысяч Ед/мкл, min	7,05 (5,76–8,92)	6,65 (5,38–8,41)	8,45 (6,95–10,7)	U=285,5 Z=-1,983	0,047
25	Лимфоциты, %, min	3,5 (2–7)	4 (2–8)	2,5 (1–4)	U=344,5 Z=1,352	0,176
26	D-димер, мг/л, max	2,19 (0,66–7,67)	1,55 (0,61–4,53)	9,995 (2,78–10)	U=229,5 Z=-2,841	0,005
27	Тромбоциты, тысяч Ед/мкл, min	165 (120–220)	178 (147–224)	99 (51–123)	U=168,5 Z=3,231	0,001
28	Фибриноген, г/л, max	4,68 (3,59–6,84)	4,9 (3,65–6,92)	3,75 (3,5–5,4)	U=349,5 Z=1,280	0,200

* Q (quartile) квартиль; max — максимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ; min — минимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

H. Schaubroeck et al. (2022) в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании изучили частоту развития ОПП и инициирования ЗПТ при критическом течении COVID-19. Из 1286 больных ОПП было верифицировано у 85,1%, а ЗПТ было применено у 9,8% пациентов. Пожилой возраст, ожирение, более высокий балл по шкале APACHE II и использование ИВЛ в 1-й день пребывания в ОРИТ были связаны с повышенным риском развития ОПП. При этом ОПП верифицировалось по SCr у 40,1% пациентов, по ОМ — у 81,5% больных. Восстановление функции почек произошло у 47,4% выживших пациентов с ОПП [39].

S. Richardson et al. (2020) по результатам лечения 5700 больных, получавших терапию в стационарных условиях с COVID-19, сообщили о том, что ОПП, требующее инициирования ЗПТ, встречается у 3,2% больных коечного отделения и у 22% пациентов ОРИТ [129].

В другом исследовании (Chan L. et al., 2021) в когорте из 3993 стационарных больных, получающих терапию по поводу COVID-19, ОПП было диагностировано у 46% (n=1835) пациентов, из числа которых 18,9% (n=347) больным проводилось ЗПТ. Стадии ОПП были представлены следующим образом: 1-я стадия — 39%, 2-я стадия — 19%, 3-я стадия — 42%. В ОРИТ были госпитализированы 24% (976 из 3993) больных, из которых у 76% (754 из 3993) развивалось ОПП [47].

M. Kanbay et al. (2022) подтверждают данные о том, что ОПП часто встречается у больных реанимационного профиля с COVID-19 — у 81% (81 из 100) пациентов: 1-я стадия — 44%, 2-я стадия — 10%, 3-я стадия — 27% [41].

N. Podeshakked et al. (2022) в своем исследовании установили, что ОПП развился у 42,3% (22 из 52) больных с COVID-19, находящихся в ОРИТ, из которых в ЗПТ нуждались 36,4% (8 из 22) пациентов [70].

Согласно данным, представленным в метаанализе S.A. Silver et al. (2021), охватившем 54 исследования (30639 больных), ОПП диагностировали у 28% (95% ДИ 22–34; $I^2=99\%$) из общей когорты стационарных больных с COVID-19, 9% (95% ДИ 7–11; $I^2=97$) нуждаются в ЗПТ. Из числа больных, получавших

терапию в ОРИТ, ОПП развивался у 46% (95% ДИ 35–57; $I^2=99\%$) пациентов, из которых 19% (95% ДИ 15–22; $I^2=88\%$) больных нуждались в ЗПТ [102].

Результаты метаанализа X. Yang et al. (2021), охватившего 52 исследования 21 531 пациентов с COVID-19, показали, что общая частота ОПП составляет 12,3% (95% ДИ 9,5–15,6) с более высокой частотой в 39% (95% ДИ 23,2–57,6) в когорте пациентов ОРИТ, а среди умерших пациентов ОПП встречается у 42% (95% ДИ 30,3–54,7) пациентов. ЗПТ инициировалась в общей когорте в 5,4% (95% ДИ 4,0–7,1) случаев, а больным ОРИТ— в 16,3% (95% ДИ 11,1–23,3) случаев [111].

Таким образом, представленные выше и полученные нами результаты дают основание полагать, что ОПП развивается почти у каждого 5-го (17,95%) больного с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающего терапию в ОРИТ. Вкупе с больными с дисфункцией, которая развивается у 18,8% больных, почки страдают почти у каждого 3-го (36,8%) больного, что свидетельствует о высокой частоте повреждения почек у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19.

Специализированные шкалы

Анализ оценки по специализированным шкалам (Приложение №1) продемонстрировал статистически значимые межгрупповые различия по количеству набранных баллов NEWS ($p=0,001$), CRB-65 ($p=0,004$)/CURB ($p=0,001$), SMRT-CO ($p=0,012$)/SMART-COP ($p=0,009$), PORT(PSI) ($p=0,0000$), APACHE II ($p=0,0001$), а также по шкале органических дисфункций SOFA ($p=0,0000$) в отличие от шкалы qSOFA ($p=0,1109$).

Таким образом, полученные нами данные по количеству набранных баллов по специализированным шкалам оценки прогноза и степени тяжести свидетельствуют о более тяжелом течении COVID-19 при развитии ОПП, так и наоборот — о росте случаев развития ОПП при прогрессировании поражения легких.

Крайняя степень повреждения легких (ОРДС) и почек (ОПП) при пневмонии тяжелого и крайне тяжелого течения инициирует взаимоотношение острой дыхательной и почечной недостаточности с нарушением кислотно-основного состояния смешанного генеза (дыхательного и метаболического), водно-электролитного баланса (гипергидратация, гиперкалиемия), гипоксией смешанного генеза, накоплением уремических токсинов, дополнительным синтезом цитокинов в случае инициирования ИВЛ [19].

Возраст

По результатам сравнения групп исследования нами были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по возрасту. Так, в группе COVID-19-ассоциированного ОПП медиана возраста составила 65 лет (Q1–Q3: 5–71), а в группе без ОПП — 47,5 лет (Q1–Q3: 41–55) ($p=0,001$).

В ретроспективном исследовании В. Diao et al. (2021) было доказано увеличение риска развития ОПП с возрастом и наличием сопутствующей патологии. Всего же COVID-19-ассоциированное ОПП был выявлен у 27,1% (23 из 85) стационарных больных. Авторы отмечают, что с возрастом растет вероятность развития ОПП, которое развилось у 65,2% пациентов в возрасте 60 лет и старше и у 24,2% пациентов младше 60 лет ($p<0,001$). Также исследователи обращают внимание на статистически значимую связь между частотой развития COVID-19-ассоциированного ОПП и наличием сопутствующих заболеваний (при наличии — 69,6%, при отсутствии — 11,3%, $p<0,001$), ишемической болезни сердца (при наличии — 21,74%, при отсутствии — 4,84%, $p=0,018$), гипертонической болезни (при наличии — 39,13%, при отсутствии — 2,90%, $p=0,0007$) [77].

Существование связи COVID-19-ассоциированного ОПП с возрастом было подтверждено в другой исследовательской работе (Fisher M. et al., 2022): у больных старше 50 лет чаще развивается COVID-19-ассоциированное ОПП. Так, COVID-19-ассоциированное ОПП был верифицирован у 56,9% (1903 из 3345) больных. Кроме того, в исследовании было установлено, что негроидная раса и

мужской пол являются независимыми факторами риска развития COVID-19-ассоциированного ОПП [46].

Таким образом, риск развития COVID-19-ассоциированного ОПП увеличивается с возрастом.

Лабораторные маркеры системного воспаления

В нашем исследовании количество **лейкоцитов** в сыворотке крови показало достоверные различия между пациентами с COVID-19-ассоциированным ОПП (8,45; Q1–Q3: 6,95–10,7 тысяч Ед/мкл) и пациентами без ОПП (6,65; Q1–Q3: 5,38–8,41 тысяч Ед/мкл), $p=0,04$.

Аналогичные нашим результатам были получены в работе G. Xiao et al. (2021): в группе COVID-19-ассоциированного ОПП количество лейкоцитов статистически значимо было больше по сравнению с группой без ОПП ($p<0,01$). Всего в исследование были включены 287 больных с COVID-19, в том числе — 55 с ОПП и 232 без ОПП [45].

Представляет практический интерес и наблюдаемая в нашем исследовании статистически значимая разница по количеству **тромбоцитов** в сыворотке крови. Так, в группе пациентов с COVID-19-ассоциированным ОПП медиана минимального количества тромбоцитов за все дни нахождения в ОРИТ составила 99 (Q1–Q3: 51–123) тысяч Ед/мкл, у пациентов без ОПП — 178 (Q1–Q3: 147–224) тысяч Ед/мкл ($p=0,001$).

Наши результаты согласуются с данными Z. Xu et al. (2022), изучившими клинические особенности и исходы у пациентов с COVID-19 и с ОПП. По сравнению с пациентами без ОПП у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОПП было более низкое количество тромбоцитов (с ОПП — $204,5\pm 91,3$ тысяч Ед/мкл; без ОПП — $229,0\pm 85,5$ тысяч Ед/мкл; $p=0,012$) [53].

Так же к аналогичным выводам пришли M. Taha et al. (2021). В исследовании были выявлены существенные межгрупповые различия по количеству тромбоцитов, высокая частота развития ОПП (81%) при

критическом состоянии с COVID-19 и на фоне повышенных уровней D-димера, ферритина, СРБ и лактатдегидрогеназы [89].

Представляет интерес и наблюдаемая в нашем исследовании достоверная разница по максимальной концентрации ферритина в сыворотки крови за все дни нахождения пациента в ОРИТ. Так, в группе пациентов с COVID-19-ассоциированным ОПП медиана максимального количества ферритина за все дни нахождения в ОРИТ составила в группе с ОПП 596,4 (Q1–Q3: 102–711) мкг/л, а в группе без ОПП — 118 (Q1–Q3: 85–579,5) мкг/л ($p=0,04$).

А.М. Bashir et al. (2021) в своем ретроспективном исследовании показали, что распространенность ОПП среди стационарных больных с COVID-19 составляет 12,7% (13 из 102) случаев. Также авторы выявили взаимосвязь между COVID-19-ассоциированным ОПП ферритином ($p<0,004$) и СРБ ($p<0,003$) [95].

К аналогичным результатам пришли D. Radulescu et al. (2021) [43]: концентрационные уровни ферритина в зависимости от стадии ОПП были следующими: 1-я стадия — 1,014 (Q1–Q3: 505,8–1937,5) нг/мл, 2-я стадия — 1,317 (Q1–Q3: 0,711–2,716) нг/мл, 3-я стадия — 1,679 (Q1–Q3: 1,152–4,355) нг/мл ($p<0,001$).

В нашем исследовании максимальный уровень **D-димера** в сыворотке крови у пациентов за все дни нахождения в ОРИТ в группе больных с COVID-19-ассоциированным ОПП был достоверно больше по сравнению с группой без ОПП — 9,995 (Q1–Q3: 2,78–10) мг/л и 1,55 (Q1–Q3: 0,61–4,53) мг/л соответственно ($p=0,005$).

С. Yildirim et al. (2021) [71] так же сообщают о значительной межгрупповой разнице по уровню D-димера в сыворотке крови при COVID-19. Уровень D-димера более 0,5 мкг/мл был выявили у 82,4% ($n=14$) пациентов с ОПП и у 13,3% ($n=44$) больных без ОПП ($p<0,001$). Мы установили, что при пороговом значении 0,5 мкг/мл значение ROC AUC D-димера для прогнозирования COVID-19-ассоциированного ОПП составило 0,94 (95% ДИ 0,89–0,98), чувствительность — 90%, специфичность — 86,7%.

В работе D. Radulescu et al. [43] была изучена связь между восстановлением функций почек у больных с COVID-19-ассоциированным ОПП и уровнем D-димера в сыворотки крови. Было определено, что медиана значений D-димера в группе с полным восстановлением почек составила 1,99 (Q1–Q3: 0,93–3,495) мкг/мл, в группе с частичным восстановлением функций почек — 2,03 (Q1–Q3: 1,16–7,18) мкг/мл ($p=0,02$). Авторы пришли к выводу, что с увеличением концентраций уровня D-димера уменьшаются шансы на восстановление почечной функции.

Изучая связь между максимальными концентрациями СРБ за все дни нахождения в ОРИТ и развитием COVID-19, мы обнаружили, что уровень СРБ в группе ОПП составил 173,8 (Q1–Q3: 63,1–203,5) мг/л, что было статистически незначимо больше по сравнению с группой без ОПП — 118,1 (Q1–Q3: 58,65–66,1) мг/л ($p=0,06$).

J. Gameiro et al. (2021), изучая взаимосвязь между уровнем СРБ при поступлении в стационар и COVID-19-ассоциированным ОПП, пришли к аналогичным результатам и установили, что концентрация СРБ в группе ОПП составляет $10,7 \pm 9,1$ мг/дл, в группе без ОПП — $8,5 \pm 8,1$ мг/дл ($p=0,082$) [42].

А.А. Щепалина с соавт. (2022) по результатам своего исследования сообщают, что ОПП развилось у 29,21% (92 из 315) стационарных больных с COVID-19 и что из изученных ими предикторов (пол, возраст, сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, гемобластозы, солидные злокачественные новообразования, сахарный диабет, ХБП, а также лабораторные показатели, такие как гемоглобин, СРБ, лактатдегидрогеназа, ферритин, креатинин, натрий, калий, D-димер, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение) независимыми факторами риска развития COVID-19-ассоциированного ОПП являются декомпенсация сердечной недостаточности, наличие в анамнезе ХБП и максимальный уровень СРБ во время стационарного лечения. При концентрации СРБ более 125 мг/л

его AUC ROC составил 0,701 (95% ДИ 0,559–0,843), чувствительность 70% и специфичность 76% [36].

Мы предполагаем, что отсутствующая в нашем исследовании межгрупповая разница по уровню СРБ является результатом проводимой у 86,3% больных (n=101) биологически активной терапии (тоцилизумаб, барицитиниб) и у 100% больных гормональной терапии (метипред, дексаметазон, преднизолон), которые проводились до поступления в ОРИТ и в условиях ОРИТ.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствует о более выраженном системном воспалении у больных в группе с ОПП, а также демонстрируют возможную связь между системным воспалением и развитием ОПП при ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

3.2. Оценка прогностической значимости цистатина С как раннего диагностическо-прогностического предиктора риска развития острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Полученные результаты по концентрационным уровням CysC в общей когорте больных в группе без развития ОПП (1 группа) и в группе с развитием ОПП (2 группа) представлены в таблице 5. В общую когорту вошли 117 больных, из них 1 группу составили 96 (82,0%) пациентов, 4 группу — 21 (17,9%) пациент.

Анализ динамики уровней s-CysC демонстрирует наличие статистически значимых межгрупповых различий: max ($p < 0,001$), T ($p = 0,027$), T (0) ($p < 0,001$), T (-1) ($p < 0,001$), T (-2) ($p = 0,001$), T (-3) ($p = 0,022$).

Таблица 5 — Межгрупповые различия по CysC, Me (Q1–Q3)

Био-материал	Время измерения CysC	Концентрация CysC, мг/л			U-критерий Манна–Уитни	p-value
		Всего больных, n=117	Без ОПП, n=96	С ОПП, n=21		
Кровь	За все дни в ОРИТ, max	1,64 (1,54–1,98)	1,52 (1,22–1,69) max	2,3 (1,86–3,25)	U=61 Z=5,033	<0,001
	T	1,37 (1,09–1,69)	1,325 (1,055–1,625)	1,67 (1,37–1,79)	U=268,5 Z=-2,211	0,027
	T (0)	1,59 (1,31–1,83)	1,52 (1,22–1,69) max	2,155 (1,9–2,6)	U=57 Z=-5,085	<0,001
	T (-1)	1,56 (1,285–1,82), n=76		1,98 (1,82–2,3)	U=78 Z=-4,566	<0,001
	T (-2)	1,555 (1,26–1,79), n=74		1,9 (1,79–2,1), n=16	U=102 Z=-3,708	0,001
	T (-3)	1,55 (1,26–1,7), n=73		1,705 (1,58–1,91), n=15	U=171,5 Z=-2,294	0,022
Моча	За все дни в ОРИТ, max	0,465 (0,19–1,87)	0,36 (0,17–1,55)	1,835 (0,9–5,53)	U=219, Z=-2,969	0,003
	T	0,35 (0,15–0,685)	0,25 (0,15–0,51)	0,57 (0,32–1,42)	U=320,5 Z=-1,514	0,129
	T (0)	0,42 (0,19–1,7)	0,36 (0,17–1,55) max	1,055 (0,41–4,59)	U=289,5 Z=2,057	0,039
	T (-1)	0,45 (0,19–1,75)		1,2 (0,6–3,27)	U=175,5 Z=2,636	0,008
	T (-2)	0,42 (0,18–1,73)		1,315 (0,63–2,7), n=16	U=214 Z=1,668	0,04
	T (-3)	0,42 (0,19–1,54)		1,2 (0,57–1,5), n=15	U=159 Z=2,156	0,031

Примечание. T — первые сутки госпитализации в ОРИТ; T (0) — день развития ОПП; T (-1) — за 1 сутки до развития ОПП; T (-2) — за 2 суток до развития ОПП; T (-3) — за 3 суток до развития ОПП; max — максимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

Мы обнаружили статистически значимые межгрупповые различия по концентрациям u-CysC, за исключением первых суток госпитализации в ОРИТ: max ($p=0,003$), T ($p=0,129$), T (0) ($p=0,039$), T (-1) ($p=0,008$).

К. Ramos-Santos et al. (2022) получили аналогичные нашим результатам данные: концентрация s-CysC статистически значимо была больше в группе COVID-19-ассоциированного ОПП по сравнению с пациентами без ОПП — $7,3\pm 0,14$ мг/дл и $1,39\pm 0,88$ мг/дл соответственно ($p<0,001$). Также авторы сообщили, что концентрация s-CysC увеличивалась раньше, чем SCr [65]. К аналогичным выводам пришли С. Yildirim et al. (2021) [71], изучая связь между уровнем s-CysC и развитием COVID-19-ассоциированного ОПП. Всего ОПП развилось у 4,88% (17 из 348) больных. Медиана s-CysC в группе больных с ОПП составила 1,64 (Q1–Q3: 1,17–2,07) мг/л, а в группе без ОПП 0,78 (Q1–Q3: 0,72–0,87) мг/л ($p<0,001$).

Таким образом, результаты анализа на статистически значимые межгрупповые различия между концентрациями s-CysC и u-CysC свидетельствуют о том, что их уровни начинают увеличиваться еще за 3 дня до развития ОПП.

Достоверная межгрупповая разница по концентрациям s-CysC и u-CysC, с нашей точки зрения, объясняется не только нарушением функции почек на уровне фильтрации, реабсорбции или же метаболизма CysC. Мы предполагаем, что определенную роль в увеличении его концентрации при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, играет и гиперпродукция CysC на фоне более выраженного системного воспаления у больных с ОПП наравне с неспособностью канальцевой системы почек реабсорбировать и метаболитировать его сверхобъемы.

Результаты логистической регрессии для прогнозирования развития ОПП по множественным значениям s-CysC и u-CysC представлены в таблице 6. Полученные данные показывают достоверную связь между уровнем s-CysC и развитием ОПП: в день развития ОШ=8,805 (95% ДИ 1,984–39,081; $p=0,004$), за 1 день — ОШ=5,37 (95% ДИ 1,324–21,788; $p=0,019$), за 2 дня — ОШ=3,225 (95% ДИ 1,041–9,989; $p=0,042$). Посредством ROC-анализа установлено, что риск развития COVID-19-ассоциированного ОПП нарастает с повышением уровня s-CysC и что концентрация s-CysC еще за 2 дня до верификации ОПП прогнозирует его развитие (таблица 7).

Таблица 6 — Логистическая регрессия для прогнозирования развития ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Био-материал	Время измерения SysC	B	SE	χ^2 Вальда	p-value	ОШ (OR)	ДИ (CI) 95%	
							Нижняя граница	Верхняя граница
Кровь	T	1,238	0,852	2,109	0,146	3,448	0,649	18,327
	T (0)	2,175	0,76	8,184	0,004	8,805	1,984	39,081
	T (-1)	1,681	0,715	5,534	0,019	5,37	1,324	21,788
	T (-2)	1,171	0,577	4,121	0,042	3,225	1,041	9,989
	T (-3)	0,585	0,495	1,398	0,237	1,794	0,681	4,73
Моча	T	0,072	0,136	0,279	0,597	1,074	0,823	1,402
	T (0)	0,119	0,97	1,513	0,219	1,127	0,932	1,363
	T (-1)	0,089	0,113	0,618	0,432	1,093	0,876	1,363
	T (-2)	0,057	0,123	0,212	0,645	1,058	0,832	1,346
	T (-3)	0,061	0,126	0,235	0,628	1,063	0,831	1,359

Примечание. T – первые сутки госпитализации в ОРИТ; T (0) - день развития ОПП; T (-1) - за 1 сутки до развития ОПП; T (-2) - за 2 суток до развития ОПП; T (-3) за 3 суток до развития ОПП; B – коэффициент; SE – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов.

Таблица 7 — ROC-анализ прогноза развития ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Время измерения SysC	AUC ROC-кривой	p-value	SE	ДИ (CI) 95,0%		Пороговое значение SysC, мг/л	Чувствительность, %	Специфичность, %
				Нижняя граница	Верхняя граница			
T (0)	0,936	<0,001	0,027	0,883	0,99	1,79	92	84
T (-1)	0,905	<0,001	0,035	0,837	0,973	1,69	92	78
T (-2)	0,853	<0,001	0,058	0,74	0,966	1,67	90	73

Примечание. T (0) — день развития ОПП; T (-1) — за 1 сутки до развития ОПП; T (-2) — за 2 суток до развития ОПП, SE – стандартная ошибка.

Значение AUC в день развития составило 0,936 (95% ДИ 0,883–0,99; $p < 0,001$), чувствительность 92%, специфичность 84% при пороговом значении 1,79 мг/л (рисунок 2); за 1 день — 0,905 (95% ДИ 0,837–0,973; $p < 0,001$), чувствительность 92%, специфичность 78% при пороговом значении 1,69 мг/л (рисунок 3); за 2 дня — 0,853 (95% ДИ 0,74–0,966; $p < 0,001$), чувствительность 90%, специфичность 73% при пороговом значении 1,67 мг/л (рисунок 4).

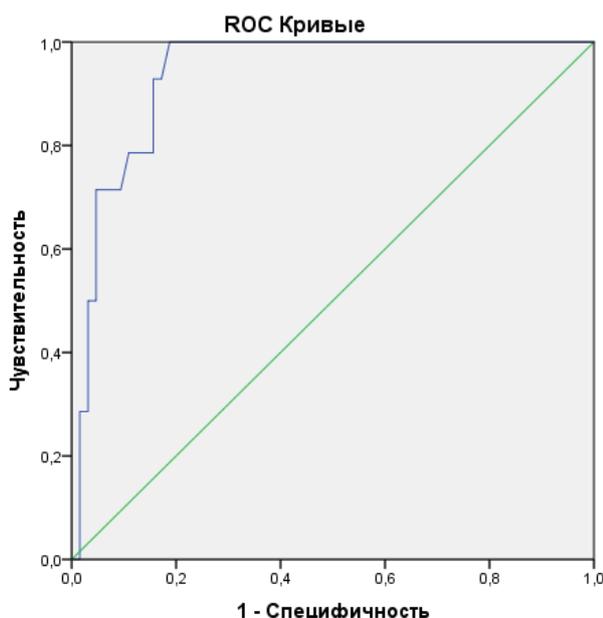


Рисунок 2 — Значение AUC ROC *s-CysC T (0)* для прогнозирования COVID-19-ассоциированного ОПП.

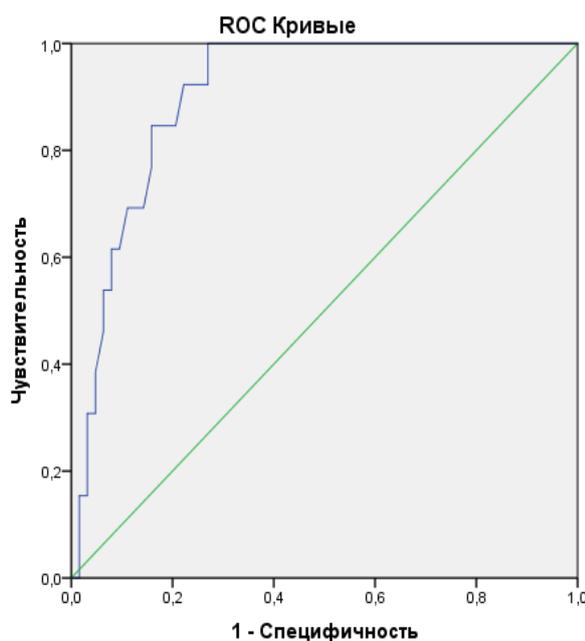


Рисунок 3 — Значение AUC ROC *s-CysC T (-1)* для прогнозирования COVID-19-ассоциированного ОПП.

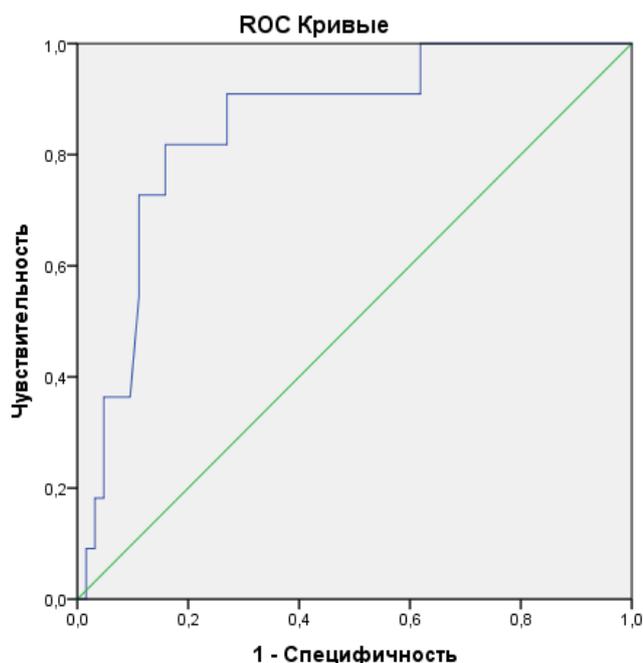


Рисунок 4 — Значение AUC ROC s-CysC T(-2) для прогнозирования COVID-19-ассоциированного ОПП.

Полученные нами данные согласуются с результатами работы N. Pode Shakked et al. (2022), где была показана хорошая способность модели s-CysC прогнозировать COVID-19-ассоциированное ОПП и потребность в ЗПТ. В работе изучались исходы лечения 52 больных с COVID-19, получавших терапию в отделении неотложной помощи Медицинского центра Университета Цинциннати (США). ОПП развилось у 42,3% (22 из 52) больных, из которых у 36,4% (8 из 22) пациентов была проведена ЗПТ. Модель s-CysC при обращении за медицинской помощью показала хорошую способность прогнозировать ОПП (ROC AUC 0,87) и отличную способность прогнозировать потребность в ЗПТ (ROC AUC 0,95) [70].

Ранее процитированная работа (Yildirim C. et al., 2021), в которой была изучена связь между уровнем s-CysC при поступлении в стационар и развитием COVID-19-ассоциированного ОПП, подтвердила наши выводы. Авторы исследования установили, что AUC (по ROC-анализу) для прогнозирования COVID-19-ассоциированного ОПП для s-CysC составляет 0,96 (95% ДИ 0,90–1,0) с чувствительностью 90% и специфичностью 88,5% при оптимальном пороговом значении 1,0 мг/л [71].

Сходные результаты были продемонстрированы в работе S. Chen et al. (2021), где сообщается об опережающем увеличении уровня s-CysC по сравнению с повышением концентрации SCr при депрессии функций почек у больных с COVID-19 [58].

В общей когорте больных проведенного нами исследования летальность составила 22,2% (26 из 117), при этом зафиксирована статистически значимая межгрупповая разница. Так, в группе с ОПП летальность составила 52,4% (11 из 26), а в группе без ОПП — 15,62% (15 из 91) (критерий $\chi^2=13,468$, $p<0,001$).

G. Pei et al. (2020) по результатам ретроспективного исследования пришли к аналогичным выводам. ОПП (KDIGO) развилось у 4,7% (22 из 467) больных. В группе ОПП умерли 11,2% (28 из 251) пациентов, а в группе без ОПП — 1,2% (1 из 82). Также авторы отметили, что у 65,8% больных развивается протеинурия, а у 41,7% — гематурия, что указывает на большой процент поражения почек у больных с COVID-19 [96].

L. Chan et al. (2021) пришли к аналогичному заключению и сообщают о 50% летальности в группе COVID-19-ассоциированного ОПП, в то время как в группе без ОПП летальность составила 8% (ОШ=9,2; 95% ДИ 7,5–11,3) [47].

Полученные данные позволяют утверждать о значительном влиянии ОПП на развитие неблагоприятного исхода (смерти) при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19, что свидетельствует о важности раннего выявления и лечения ОПП у этой категории больных с целью снижения смертности при COVID-19.

Таким образом, концентрация s-CysC увеличивается за 3 дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr, и за 2 дня позволяет прогнозировать развитие COVID-19-ассоциированного ОПП. Модели логистических регрессии s-CysC за 2 дня, за 1 день и в день развития ОПП, показали себя как независимые факторы развития COVID-19-ассоциированного ОПП: ОШ=3,225, (95% ДИ 1,041– 9,989; $p=0,042$), ОШ=5,37 (95% ДИ 1,324– 21,788; $p=0,019$), ОШ=8,805 (95% ДИ 1,984–39,081; $p=0,004$) соответственно. При этом дискриминационная способность CysC, определенная по AUC (ROC-

анализ), составила за 2 дня 0,853 (95% ДИ 0,74–0,966; $p < 0,001$) с чувствительностью 90% и специфичностью 73%; за 1 день — 0,905 (95% ДИ 0,837–0,973; $p < 0,001$) с чувствительностью 92% и специфичностью 78%; в день развития ОПП — 0,936 (95% ДИ 0,883–0,99; $p < 0,001$).

Таким образом, модели s-CysC в день и за 1 день до развития ОПП показали себя как высокоинформативные предикторы COVID-19-ассоциированного ОПП, а модель за 2 дня до развития ОПП — информативным предиктором COVID-19-ассоциированного ОПП, при оптимальных пороговых значениях 1,67 мг/л, 1,69 мг/л и 1,79 мг/л соответственно.

Логистическая регрессия модели u-CysC для прогнозирования развития ОПП продемонстрировала свою незначимость качестве предиктора развития ОПП. Публикаций, посвященных изучению динамики u-CysC при COVID-19, в наукоемких базах данных нам найти не удалось.

Результаты наших исследований свидетельствуют о целесообразности включения s-CysC в рутинный лабораторный спектр для больных с COVID-19, особенно при его тяжелых и крайне тяжелых клинических формах. Верификация нарушений функций почек еще на субклиническом уровне развития позволит профилактировать прогрессирование почечной травмы путем внесения корректив в терапию основного заболевания, инициирования нефропротективной терапии и тем самым позволит не лечить ОПП, а предупредить его развитие.

3.3. Определение информативности исходных лабораторных показателей при госпитализации в ОРИТ для прогнозирования неблагоприятного госпитального исхода (смерти) у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика выздоровевших (3 группа) и скончавшихся (4 группа) больных представлена в

таблице 8. В общую когорту вошло 117 больных, из них 3 группу составили 91 (77,7%) пациент, 4 группу — 26 (22,2%) пациентов.

Летальность в общей когорте больных составила 22,2% (26 из 117), а непосредственными причинами смерти у 73,0% (19 из 26) пациентов стали острая дыхательная недостаточность, у 7,69% (2 из 26) — сепсис, у 19,23% (5 из 26) — сердечная недостаточность. При анализе концентрационных уровней s-CysC и u-CysC зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия между группой излеченных и скончавшихся больных. Так, медианна концентрации s-CysC в 3 группе составила 1,27 (Q1–Q3: 1,02–1,58) мг/л, в 4 группе — 1,702 (Q1–Q3: 1,4–2,13) мг/л, $p=0,013$. Медиана концентрации u-CysC в 3 группе составила 0,23 (Q1–Q3: 0,15–0,42) мг/л, в 4 группе — 0,96 (Q1–Q3: 0,41–7,38) мг/л ($p=0,024$).

Полученная статистически значимая межгрупповая разница уровней s-CysC и u-CysC, на наш взгляд, может быть связана как с повреждением почек, так и с большей выраженностью системного воспаления в группе скончавшихся больных и, соответственно, более усиленной продукцией CysC ядродержащими клетками.

Таблица 8 — Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика выздоровевших и скончавшихся больных с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

№ п/п	Показатели	Всего (n=117) Me (Q1–Q3)*	Выздоровевшие больные (n=91) Me (Q1–Q3)*	Скончавшиеся больные (n=26) Me (Q1–Q3)*	Mann-Whitney U-test	p-value
1	Возраст, лет	49 (43–62)	47 (41–54)	63 (55–77.5)	U=203.5 Z=-4,15189	0,0000
2	Мужчины/ женщины, n летальность	78 (52–26)	59 (43–16)	19 (9–10)	-///-	-///-
3	Сроки поступления в стационар от начала заболевания, сутки	6 (4–7)	6 (4–7)	7 (3–9)	U=459 Z=-1,08889	0,089
4	Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, сутки	10 (8–12)	9 (8–12)	10 (8–12)	U=498,5 Z=-0,720834	0,471
5	Продолжительность лечения в ОРИТ, сутки	7 (5–11.5)	6 (4–11)	8 (7–13)	U=363 Z=-2,14273	0,032
6	Продолжительность лечения в стационаре, сутки	6 (4–7)	24 (18–30.5)	12 (9–18)	U=224,5 Z=3,023280	0,003
7	Тяжесть состояния больных по шкале NEWS, баллы, max	10 (8–11)	9 (8–10)	13 (11,5–15)	U=96 Z=-5,4508	<0,001
8	Тяжесть состояния больных по шкале CRB-65, баллы, max	2 (1–2)	1 (1–2)	2 (2–3)	U=183,5 Z=-4,5608	<0,001
9	Тяжесть состояния больных по шкале CURB, баллы, max	2 (1–3)	1 (1–2)	3 (3–4)	U=128 Z=-5,2232	<0,001
10	Тяжесть состояния больных по шкале SMRT-CO, баллы, max	4 (4–5)	4 (4–4)	6 (6–7)	U=126 Z=-5,38130	<0,001
11	Тяжесть состояния больных по шкале SMART-COP, баллы, max	4 (4–6)	4 (4–4)	6 (5.5–7)	U=214,5 Z=-4,27084	<0,001
12	Тяжесть состояния больных по шкале PORT(PSI), баллы, max	30 (10–50)	20 (10–40)	70 (50–90)	U=104 Z=-3,76889	0,000
13	Тяжесть состояния больных по шкале SOFA, баллы, max	3 (2–5)	3 (2–4)	8 (5.5–9.5)	U=65,5 Z=-5,6815	<0,001

№ п/п	Показатели	Всего (n=117) Me (Q1–Q3)*	Выздоровевшие больные (n=91) Me (Q1–Q3)*	Скончавшиеся больные (n=26) Me (Q1–Q3)*	Mann-Whitney U-test	p-value
14	Тяжесть состояния больных по шкале qSOFA, баллы, max	1 (1–2)	1 (1–2)	2 (2–2)	U=249 Z=-3,87117	0,0001
15	Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II, баллы, max	9,5 (7–13)	8.5 (6–11)	16.5 (11.5–22)	U=126 Z=-4,64910	<0,001
16	Цистатин С кровь, мг/л, max	1,29 (1,04–1,59)	1.27 (1.02–1.58)	1.702 (1.4–2.13)	U=102 Z=-2,78427	0,013
17	Цистатин С мочи, мг/л, max	0,26 (0,16–0,48)	0.23 (0.15–0.42)	0.96 (0.41–7.38)	U=108 Z=-2,24254	0,024
18	Гемоглобин, г/л, max	146 (136–156)	146 (136.5–155)	147 (132.5–162.5)	U=491 Z=-0,721966	0,470
19	Эритроциты, 10 ¹² /л, max	4,965 (4,56–5,29)	4.955 (4.58–5.245)	5.265 (83.35–196.85)	U=456,5 Z=-1,20496	0,228
20	Мочевина, ммоль/л, max	8,55 (6,7–12,1)	7.4 (6.6–9.75)	16.25 (51–55)	U=117 Z=-5,15808	<0,001
21	Креатинин, мкмоль/л, max	104 (94–129)	101 (92.5–119,5)	143 (102–654,55)	U=269 Z=-3,38826	0,001
22	СРБ, мг/л, max	135,4 (62,0–175,9)	121,8 (55,3–172,7)	173,8 (63,1–203,5)	U=299,0 Z=1,868811	0,063
23	Общий белок, г/л, min	54,7 (51–59,5)	55,15 (52–61)	53,5 (42–57)	U=374,5 Z=2,001047	0,04
24	Ферритин, мкг/л, max	642,2 (605,7–742,4)	655 (389,2–744,5)	695,2 (544,6–794,4)	U=244 Z=0,2945016	0,616
25	Лейкоциты, тысяч Ед/мкл, min	7,05 (5,76–8,92)	6.65 (5,38–8,7)	815 (4,7–14,6)	U=357 Z=-2,20755	0,027
26	Лимфоциты%, min	3,5 (2–8)	4 (2–9)	2 (6,7–12,25)	U=327,5 Z=2,728273	0,006
27	D-димер, мг/л, max	2,19 (0,66–7,67)	1,295 (0,55–4,25)	9,99 (6,455–10)	U=182 Z=-4,0426	<0,001
28	Тромбоциты, тысяч Ед/мкл, min	165 (120–220)	181 (148–232)	77 (40–140)	U=142,5 Z=4,548610	<0,001
29	Фибриноген, г/л, min	1,9 (1,3–3,1)	1,97 (1,49–3,15)	1,41 (1,1–1,92)	U=263,5 Z=-2,06739	0,039

Примечание: *Q — (quartile) квартиль; max – максимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ; min — минимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

Патобиохимические и патофизиологические процессы увеличения концентрации CysC мы объяснить не можем, а в исследовательских работах, посвященных изучению функционирования канальцевой системы при новой коронавирусной инфекции, нам не удалось найти. Мы предполагаем, что на фоне гиперпродукции CysC канальцевая система почек не в состоянии полностью реабсорбировать и метаболизировать CysC, и/или имеет место частичное или полное нарушение функций канальцевой системы.

В систематическом обзоре A. Zinellu, A. Mangoni (2022) были обобщены результаты 13 исследований с участием 2510 больных с COVID-19. Авторы установили, что концентрационные уровни s-CysC статистически значимо связаны с тяжестью течения заболевания и летальностью ($p < 0,001$). Хотя в этом обзоре отдельно не рассматривалась летальность, результаты анализа демонстрируют, что чем тяжелее течение новой коронавирусной инфекции, тем выше концентрация s-CysC [138].

Напротив, K. Ramos-Santos et al. (2022) в своем исследовании не получили результаты, свидетельствующие о независимой связи повышенного уровня s-CysC со смертью (ОШ=1,01; 95% ДИ 0,66–1,56; $p=0,959$) у больных с COVID-19. В то же время авторы указывают об опережающем повышении концентрации s-CysC по сравнению с SCr при развитии ОПП, также в группе с ОПП уровни s-CysC были выше по сравнению с группой без ОПП ($p=0,001$). При увеличении концентрации s-CysC выше 0,84 нг/мл риск развития ОПП был повышен в 23 раза (ОШ=23,7; 95% ДИ 2,59–217,00; $p=0,005$) [65].

Исследовательские работы, изучавшие динамику уровней u-CysC при COVID-19, в доступных нам наукоемких базах данных нам найти не удалось.

По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса (таблица 9) s-CysC и u-CysC в отличие от SCr оказались значимыми предикторами летального исхода при ПТТ, ассоциированных с COVID-19: s-CysC Exp (B) 2,615 (95% ДИ 1,368–5,000; $p=0,004$) и Exp (B) 1,340 (95% ДИ 1,086–1,653; $p=0,006$) соответственно.

Таблица 9 — Многофакторный регрессионный анализ (Кокса) предикторов летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19*

Отобранные показатели	В**	SE**	p-value	Exp (B)*****	ДИ 95,0%	
					Нижняя	Верхняя
s-CysC, мг/л	0,961	0,331	0,004	2,615	1,368	5,000
u-CysC, мг/л	0,293	0,107	0,006	1,340	1,086	1,653
SCr, мкмоль/л	-0,013	0,019	0,509	0,987	0,950	1,026
Мочевина, ммоль/л	0,119	0,057	0,038	1,126	1,007	1,260
СРБ, мг/л	-0,005	0,004	0,178	0,995	0,987	1,002
Общий белок, г/л	-0,015	0,032	0,638	0,85	0,924	1,049
Лейкоциты, тысяч Ед/мкл	0,026	0,045	0,556	1,027	0,940	1,121
Лимфоциты%	-0,007	0,025	0,791	0,993	0,946	1,043
D-димер, мг/л	-0,180	0,206	0,382	0,835	0,558	1,251
Тромбоциты, тысяч Ед/мкл	-0,003	0,004	0,765	0,997	0,990	1,004
Фибриноген, г/л	-0,411	0,149	0,006	0,663	0,495	0,888

* Переменные за первые 24 часа поступления в ОРИТ; **В — коэффициент; ***SE — стандартная ошибка; ***** Exp (B) — экспонента.

В результате выполненного ROC-анализа (таблица 10) наибольшую площадь под ROC-кривой и соответственно наибольшую значимость в качестве предиктора неблагоприятного исхода продемонстрировал s-CysC с ROC AUC 0,873 (95% ДИ 0,765–0,980; $p < 0,001$), с 88% чувствительностью и 73% специфичностью при точке отсечения (cut-off value) 1,67 мг/л, что позволяет охарактеризовать качество представленной модели как отличное.

Качественная оценка прогностической модели «u-CysC — неблагоприятный исход (смерть)» была определена так же посредством ROC-анализа, по результатам которого установлена площадь под ROC-кривой для s-CysC — 0,839 (95% ДИ 0,725–0,95; $p < 0,001$), с чувствительностью 94% и специфичностью 88% при оптимальной диагностической точке отсечения (cut-off value) 0,54 мг/л, что характеризует способность модели прогнозировать неблагоприятные исходы как хорошую.

Таблица 10 — ROC-анализ значимости предикторов летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19*

Отобранные показатели	AUC ROC-кривой	SE**	p-value	95% ДИ		Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
				Нижняя граница	Верхняя граница			
s-CysC, мг/л	0,873	0,55	<0,001	0,765	0,980	1,67	88	73
u-CysC, мг/л	0,839	0,058	<0,001	0,725	0,953	0,54	94	88
SCr, мкмоль/л	0,642	0,069	0,077	0,507	0,776	95	65	63
Мочевина, ммоль/л	0,670	0,66	0,028	0,541	0,798	6,95	53	66
СРБ, мг/л	0,389	0,076	0,149	0,240	0,538	90	37	53
Общий белок, г/л	0,389	0,70	0,148	0,251	0,526	60	74	19
Лейкоциты, тысяч Ед/мкл	0,506	0,075	0,943	0,359	0,652	10,1	47	54
Лимфоциты %	0,4	0,068	0,195	0,267	0,534	7,5	47	35
D-димер, мг/л	0,507	0,080	0,926	0,351	0,664	55	53	49
Тромбоциты, тысяч Ед/мкл	0,346	0,073	0,051	0,202	0,490	195	56	36
Фибриноген, г/л	0,333	0,067	0,029	0,201	0,465	3,4	58	31

* Переменные за первые 24 часа поступления в ОРИТ; **SE — стандартная ошибка.

Напротив, SCr продемонстрировал значимость в многофакторном анализе по Коксу, равный 0,509, что характеризует качество модели SCr для прогнозирования неблагоприятного исхода как несостоятельное.

Мочевина и фибриноген по результатам многофакторного анализа оказались статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода (смерти) при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, — $p=0,038$ и $p=0,006$ соответственно. Однако проведенный ROC-анализ показал неудовлетворительное качество модели фибриногена (AUC ROC-кривой 0,333, $p=0,029$), а модель мочевины оказалось среднего качества (AUC ROC-кривой 0,670, $p=0,028$), весьма невысокой чувствительностью (53%) и специфичностью (66%) при пороговом значении 6,95 ммоль/л.

Также по результатам многофакторного анализа Кокса и ROC-анализа получен результат, свидетельствующий о том, что общий белок, лейкоциты, лимфоциты, D-димер и тромбоциты не могут использоваться в качестве предикторов неблагоприятного исхода при ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

Опубликованные Y. Li et al. (2020) итоги одноцентрового ретроспективного исследования демонстрируют близкие к нашим результаты. Так, s-CysC по сравнению с SCr показал себя как независимый фактор риска развития смерти при COVID-19 (ОШ=1,812; 95% ДИ 1,300–2,527; $p<0,001$). s-CysC имел AUC ROC 0,755 для прогнозирования смерти (чувствительность 86,5%, специфичность 56,2%) при пороговом значении (cut-off value) 0,80 мг/л. Исследователи заключили, что s-CysC превосходит SCr в прогнозировании риска смерти от COVID-19 [91].

Сходные с нашими результаты продемонстрированы в оригинальной работе J. Cao et al. (2020) [55], где описано увеличение концентрации s-CysC у 100% больных из группы не выживших, в то время как из группы излеченных уровень s-CysC увеличился только у 70,6%.

Аналогичные результаты получены и в ретроспективном исследовании D. Chen et al. (2020), в котором изучали прогностическое значение s-CysC в качестве предиктора риска смертности у больных с тяжелым течением COVID-19. Посредством многомерной логистической регрессии авторы показали, что s-CysC является независимым предиктором риска развития неблагоприятного исхода (смерти) у больных с COVID-19 (ОШ=1,812; 95% ДИ 1,300–2,527; $p<0,001$), AUC ROC-кривой 0,755 (95% ДИ 1,300–2,527; $p<0,05$), специфичность 56,2%, чувствительность 86,8%, при пороговом значении 0,80 мг/л. Как выяснилось, максимальные концентрационные уровни s-CysC были статистически значимо связаны с тяжелыми проявлениями системного воспаления и с ПОН ($p<0,05$). Таким образом, с повышением уровня концентрации s-CysC статистически значимо росли и значения по шкалам APACHE II и SOFA ($p<0,05$). Кроме того, увеличение уровня s-CysC было

статистически значимо связано с повышением концентрационных уровней лабораторных показателей, таких как лактат, СРБ, прокальцитонин, высокое соотношение нейтрофилов/лимфоцитов и лейкоцитоз ($p < 0,05$), а также с уменьшением индекса оксигенации ($p < 0,05$). В заключении данной работы авторы указывают, что s-CysC является независимым предиктором риска развития смерти у пациентов с COVID-19, а пациенты, у которых уровень s-CysC составляет 0,80 мг/л и более, имеют высокий риск смерти [100].

В другой оригинальной работе С. Wu et al. (2020) так же приводятся сходные с нашими результаты: уровень s-CysC в группе с легким течением COVID-19 составил $0,92 \pm 0,26$ мг/л, а в группе с тяжелым течением или умерших — $1,11 \pm 0,43$ мг/л ($p < 0,05$) [97].

В исследовании Х.-В. Zhang et al. (2021) были продемонстрированы увеличенные концентрации s-CysC в группе умерших больных $1,31$ (Q1–Q3: $1,05$ – $2,28$) мг/л по сравнению с группой излеченных $1,03$ (Q1–Q3: $0,88$ – $1,23$) мг/л ($p = 0,002$). Также авторы сообщили, что и концентрации SCr в группе скончавшихся больных были выше по сравнению с излеченными — $68,5$ (Q1–Q3: $55,5$ – $81,9$) мг/л и $67,5$ (Q1–Q3: $62,8$ – $92,3$) мг/л соответственно, но без статистически значимых различий ($p = 0,127$) [98].

По результатам исследования S.-М. Ouyang et al. (2020) [101] было установлено, что уровень s-CysC у скончавшихся больных с COVID-19 был больше по сравнению с излеченными — $3,67$ мг/л против $2,38$ мг/л соответственно ($p = 0,03$).

В ранее процитированной работе J. Wang et al. (2020) также сообщалось о том, что чем тяжелее течение COVID-19, тем выше концентрация s-CysC [54].

S. Chen et al. (2021) [58] по результатам одномерного регрессионного анализа Кокса установили, что пациенты с повышенными концентрациями s-CysC имеют более высокий риск неблагоприятного исхода (смерти) (ОШ=10,213; 95% ДИ $3,542$ – $29,451$; $p < 0,001$), чем пациенты с нормальным уровнем s-CysC. Также было выявлено, что уровень s-CysC увеличивается

раньше, чем концентрация SCr у больных с COVID-19-ассоциированным повреждением почек.

В другой работе (Yang Z. et al., 2021) [92] была продемонстрирована статистически значимая связь между увеличением уровней s-CysC и прогрессированием объема поражения легких при ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

Работ, изучавших u-CysC при новой коронавирусной инфекции, в доступных наукоемких базах данных нам найти не удалось.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что s-CysC и u-CysC являются значимыми предикторами развития неблагоприятного исхода (смерти) у больных с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Использование увеличенных концентрационных уровней s-CysC 1,67 мг/л и более и u-CysC 0,54 мг/л и более в качестве маркеров возможного развития неблагоприятного исхода (смерти) в сочетании другими клинико-лабораторными показателями у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, на наш взгляд, позволит вовремя выделить больных с возможным неблагоприятным исходом из общего потока поступающих на стационарное лечение, разместить их в ОРИТ, и в ряде случаев может послужить «подсказкой» для дообследования пациента, а также корректировки получаемой терапии.

Полученные впервые нами новые данные по s-CysC и u-CysC при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, расширяют возможности своевременной объективной оценки тяжести состояния больных с COVID-19 и позволяют прогнозировать возможный летальный исход.

Мы предлагаем обратить внимание на s-CysC и u-CysC не только как на маркеры ОПП, но и на использование их в качестве индикаторов тяжести системного воспаления при COVID-19 с возможностью прогнозировать

развитие неблагоприятного исхода (смерти), что и показали результаты проведенного нами исследования.

Наряду с результатами s-CysC и u-CysC были зафиксированы и статистически значимые межгрупповые различия по возрасту, а именно: в группе излеченных пациентов медиана возраста составила 47 (Q1–Q3: 41–54) лет, а в группе умерших — 63 (Q1–Q3: 55–77,5) года ($p < 0,001$).

J. Cao et al., 2020 [55], изучая клинические особенности и краткосрочные результаты лечения у 102 больных COVID-19, отметили, что средний возраст в группе скончавшихся был статистически значимо больше и составил 53 (Q1–Q3: 47–66) года, против 72 (Q1–Q3: 63–81) лет ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные нами результаты показывают межгрупповые различия в летальности в зависимости от возраста пациента: скончавшиеся — 63 (Q1–Q3: 55–77,5) года, излеченные — 47 (Q1–Q3: 41–54) лет ($p < 0,001$), и подтверждают, что с возрастом увеличивается риск развития неблагоприятного исхода (смерти) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19.

В нашем исследовании дополнительно к полученным результатам по s-CysC и u-CysC выявлена статистически значимая разница по концентрации фибриногена: 3 группа — 1,97 (Q1–Q3: 1,49–3,15) г/л, 4 группа — 1,41 (Q1–Q3: 1,1–1,92) г/л ($p = 0,039$); креатинина — 3 группа 101 (Q1–Q3: 92,5–119,5) мкмоль/л, 4 группа — 143 (Q1–Q3: 102–654,6) мкмоль/л ($p < 0,001$); общего белка — 3 группа 55,15 (Q1–Q3: 52–61) г/л, 4 группа — 53,5 (Q1–Q3: 42–57) г/л ($p = 0,04$); D-димера — 3 группа — 1,295 (Q1–Q3: 0,55–4,25) мг/л, 4 группа — 9,99 (Q1–Q3: 6,455–10) мг/л ($p < 0,001$); по количеству тромбоцитов — 3 группа 181×10^9 /л (Q1–Q3: 148;–232), 4 группа — 77×10^9 /л (Q1–Q3: 40–140) ($p < 0,001$); лейкоцитов — 3 группа — 6,65 (Q1–Q3: 5,38–8,7) тысяч Ед/мкл, 4 группа — 8,15 (Q1–Q3: 4,7–14,6) тысяч Ед/мкл ($p = 0,027$); лимфоцитов: 3 группа — 4% (Q1–Q3: 2–9), 4 группа — 2% (Q1–Q3: 6,7–12,25) ($p = 0,006$). По уровню СРБ выявлены статистически незначимые межгрупповые различия ($p = 0,063$):

3 группа — 121,8 (Q1–Q3: 55,3–172,7) мг/л, 4 группа — 173,8 (Q1–Q3: 63,1–203,5) мг/л.

Аналогичные нашим результаты по количеству лимфоцитов были показаны в исследовании X. Tong et al. (2021) [50]: содержание лимфоцитов в периферической крови статистически значимо отличались в первые 24 часа поступления в стационар у выживших и у умерших больных с COVID-19 — 24,5% (Q1–Q3: 16,0–32,8) и 10,9% (Q1–Q3: 5,25–16,9) соответственно ($p < 0,001$). Также отмечена статистически незначимая разница по количеству лейкоцитов — 5,42% (Q1–Q3: 4,17–6,83) и 6,73% (Q1–Q3: 3,93–9,37) соответственно ($p = 0,248$).

В нашем исследовании при анализе концентрационных уровней фибриногена в сыворотке крови в группе выздоровевших концентрация оказалась статистически значимо больше по сравнению с умершими пациентами — 1,97 (Q1–Q3: 1,49–3,15) г/л и 1,41 (Q1–Q3: 1,1–1,92) г/л соответственно ($p = 0,039$).

В ретроспективном исследовании A.Y. Vulanov et al. (2020) были изучены клиническая и прогностическая значимость фибриногена при COVID-19. Изучены результаты лечения 350 больных, получавших терапию в стационарных условиях, из которых умерло 14% ($n = 49$). Снижение уровня фибриногена до 2,0 г/л характеризовалось почти 10-кратным увеличением риска геморрагических осложнений (ОШ=9,913; 95% ДИ 1,613–60,931). Кроме того, было установлено, что снижение концентрации фибриногена ниже референсных значений и превышение уровня 9,0 г/л являются предикторами летального исхода — ОШ=3,263 (95% ДИ 1,970–5,407) и ОШ=2,574 (95% ДИ 1,265–5,237) соответственно [85].

Таким образом, нам представляется вероятным тот факт, что гипофибриногемия у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, связана с коагулопатией на фоне системного воспалительного процесса.

Наблюдалась статистически значимая межгрупповая разница по количеству тромбоцитов в периферической крови. Так, в группе скончавшихся пациентов количество тромбоцитов в крови было достоверно ниже, чем в группе умерших больных — $77 \times 10^9/\text{л}$ (Q1–Q3: 40–140) и $181 \times 10^9/\text{л}$ (Q1–Q3: 148–232) соответственно ($p < 0,001$).

Опубликованы результаты исследований Yang X. et al. (2020) [104] по изучению тромбоцитопении и ее связи со смертностью у больных COVID-19, которые подтверждают наши результаты. Тромбоцитопения чаще встречалась у скончавшихся, чем у выживших пациентов (72,7% против 10,7%, $p < 0,001$). Также у скончавшихся больных было выявлено более низкое количество тромбоцитов, чем у выживших — $79 \times 10^9/\text{л}$ (Q1–Q3: 43–129) против $203 \times 10^9/\text{л}$ (Q1–Q3: 155–257) ($p < 0,001$).

В метаанализе A.E. Mesas et al. [94], выполненном на основе 60 исследований, представленных в базах данных MEDLINE, Scopus и Web of Science и доступных до 27 июля 2020 года, было показано, что одним из предикторов, связанных со смертью пациентов в возрасте 60 лет и младше, является снижение числа тромбоцитов: умершие — $174,81 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 162,65–186,96), выжившие — $212,04 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 200,8–223,28) ($p < 0,001$). Эти данные были подтверждены и в другом метаанализе [103].

Мы обнаружили статистически незначимые межгрупповые различия по уровню СРБ: 3 группа — 121,8 (Q1–Q3: 55,3–172,7) мг/л, 4 группа — 173,8 (Q1–Q3: 63,1–203,5) мг/л ($p = 0,063$). Отчасти низкую способность этого маркера прогнозировать неблагоприятные исходы (смерть) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, можно объяснить проводимой в 86,3% ($n = 101$) пациентов биологически активной (тоцилизумаб, барицитиниб) и у 100% пациентов — гормональной терапией (метипред, дексаметазон, преднизолон), которые пациенты получали до поступления в ОРИТ и в условиях ОРИТ.

Таким образом, в нашей работе подтверждено, что лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения, гипофибриногенемия и повышение СРБ

связаны с тяжестью течения и с риском неблагоприятного исхода (смерти) при COVID-19. Динамика этих показателей так же свидетельствует о выраженности системного воспаления у этой категории больных. Подтвержденные нами данные представляют клинический интерес и предсказывают возможный летальный исход у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, что требует ежедневного мониторинга.

3.4. Методика ранней диагностики острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С

Исходя из действующих современных отечественных [16; 30] и международных [119] клинических рекомендаций по лечению больных с ОПП и основываясь на традиционных методах лечения с общепринятым базисными критериями и полученными новыми знаниями в нашем исследовании (увеличение уровня s-CysC до 1,67 мг/л и более является предиктором развития ОПП), нами была разработана методика ранней диагностики и профилактики ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С (рисунок 5).

Целью данной методики является улучшение результатов лечения ОПП при ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

Нам представляется целесообразным воспользоваться информативностью цистатина С для диагностики COVID-19-ассоциированного ОПП на ранних стадиях, тем самым инициировать профилактику прогрессирования повреждения почек, пока существует возможность восстановления консервативными методами лечения.

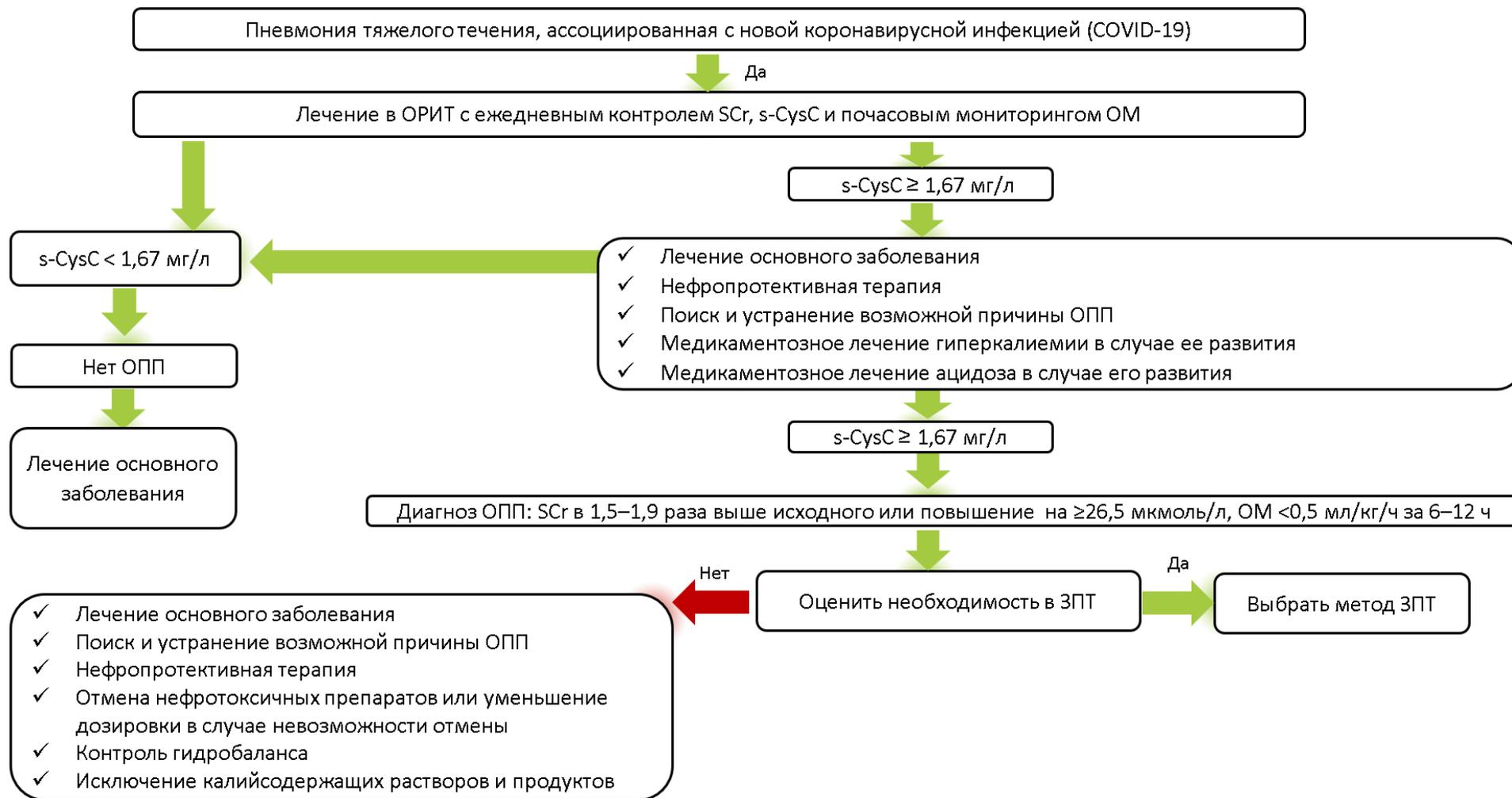


Рисунок 5 — Методика ранней диагностики ОПП у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С.

Публикации, посвященные изучению алгоритмов ранней диагностики и профилактики COVID-19-ассоциированного ОПП, доступных в наукоемких базах данных, нам не удалось найти.

Своевременное выявление почечной дисфункции благодаря заблаговременному увеличению уровня s-CysC позволяет еще за 2 дня до увеличения SCr диагностировать повреждение почек, что дает возможность инициировать комплексную нефропротективную терапию в ранние сроки, тем самым предупредив прогрессирование повреждения почек.

Мы предлагаем при уровне s-CysC, равном 1,67 мг/л и более, с нефропротективной целью начинать проводить раннюю, еще до увеличения уровня SCr, комплексную нефропротекцию. Под непрерывным мониторингом центрального венозного давления достичь нормоволемии, контролировать гидробаланс, инициировать адреномиметическую поддержку норадреналином в дозе 0,03–0,07 мкг/кг/мин или дофамином в дозе от 1 до 3 мкг/кг/мин или назначать ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин по 400 мг три раза в сутки внутрь или по 100–300 мг один-два раза в сутки внутривенно или аминофиллин 120–240 мг один-два раза в сутки внутривенно), вводить внутривенно болюсно диуретики (фуросемид в среднем 20–40 мг в сутки). В случае появления тенденции к гипотонии необходимо увеличить дозы дофамина или норадреналина по общепринятым принципам [33].

3.5. Разработка методики прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С

Представленные выше результаты по изучению CysC в моче и сыворотке крови в качестве предикторов неблагоприятного клинического госпитального исхода (смерти) с помощью многофакторного анализа Кокса и ROC-анализа у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОПИТ,

дают основание сделать вывод, что уровень s-CysC $\geq 1,67$ мг/л и u-CysC $\geq 0,54$ мг/л являются независимыми предикторами госпитального летального исхода. Исходя из этих данных, мы предлагаем методику прогнозирования развития летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С (рисунок 6).

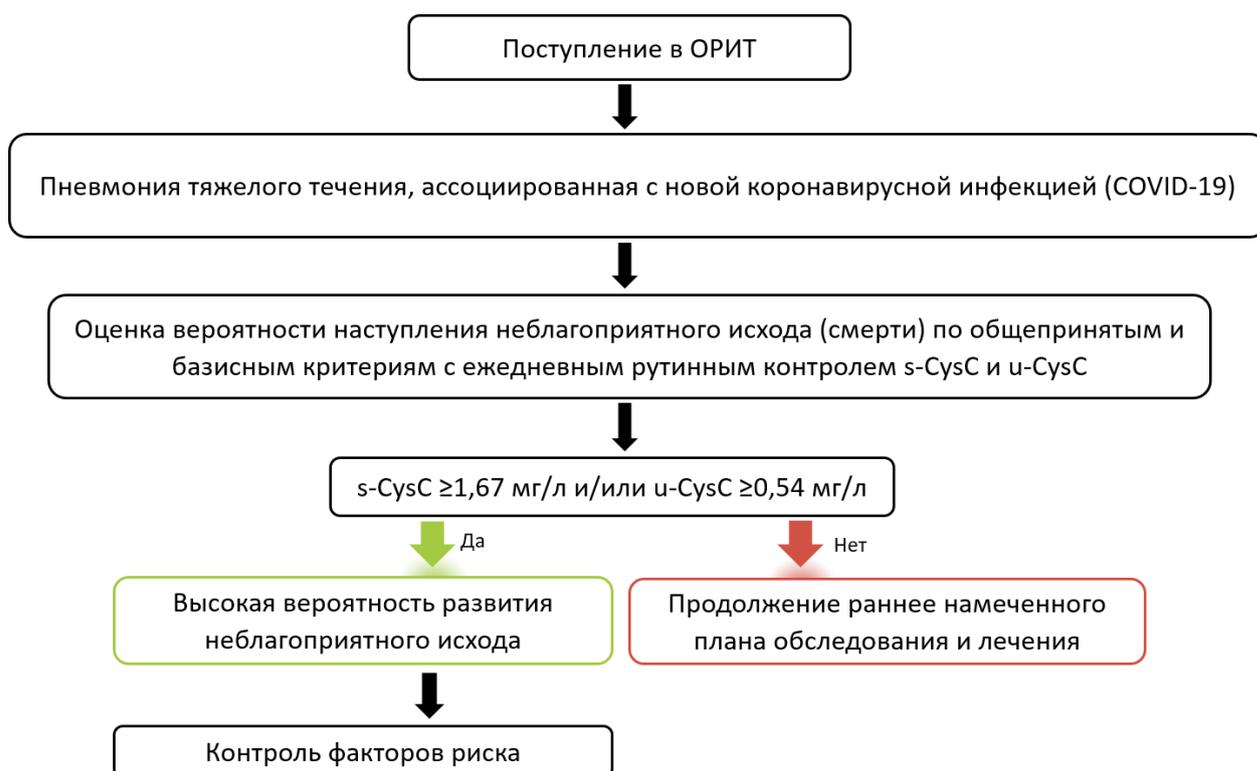


Рисунок 6. Методика прогнозирования летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с использованием цистатина С.

Прогностическая методика с использованием s-CysC и u-CysC поможет стратифицировать больного, дополнить представление о нем, оценить возможное утяжеление течения COVID-19 при поступлении в стационар и/или ОРИТ, повысить настороженность врачей, увеличить объем комплексного мониторинга жизненно важных показателей, а высокие уровни s-CysC и u-CysC должны расцениваться как угрожающее жизни состояние, которое требует

незамедлительного применения всего комплекса медикаментозных и немедикаментозных средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента возникновения первой вспышки COVID-19 (31.12.2021 г., город Ухань, Китай) медицинское сообщество осознало, что лечение его является сложной и многогранной задачей. На сегодняшний день накоплены определенные знания о COVID-19. Известно, что это жизнеугрожающее заболевание проявляется целым спектром системных поражений и грозными осложнениями, такими как ОРДС, ОПП, сепсис/септический шок, острая сердечная недостаточность и ПОН. Согласно уже опубликованным данным, около 20% больных переносят COVID-19 в тяжелой и крайне тяжелой форме, около 10% нуждаются в лечении в условиях ОРИТ — летальность среди последних составляет 49%. Доминирующей причиной к размещению больных в ОРИТ является дыхательная недостаточность — в 60–70% случаев.

Многие особенности течения COVID-19 остаются до конца не изученными, в том числе и характер поражения почек. Распространенность COVID-19-ассоциированного ОПП варьирует в широких пределах и в целом находится на высоком уровне, сообщается о более 80% случаев развития ОПП у больных реанимационного профиля. Повреждение почек на фоне уже имеющегося пораженных легких запускает механизмы взаимоотношения, усугубляя состояние больного.

Безусловно, сейчас воспринимать каждое сообщение даже и в авторитетных журналах необходимо как никогда критично — виной тому сама пандемия и условия работы при ней: массовое поступление больных, разные еще не стандартизированные показания для госпитализации, размещения в ОРИТ, инициирования ИВЛ и ЗПТ, многообразие схем лечения и т.д.

В наукоемких базах данных публикуются достаточно много исследовательских работ, посвященных изучению связи между биологическими маркерами воспаления и клиническими исходами COVID-19, из которых основная масса посвящаются изучению «старых-проверенных»

маркеров системного воспаления, достойно заслуживших к себе доверие еще в «предковидном периоде».

CysC — биомаркер нового поколения, подробно изученный в качестве маркера повреждения почек и доказавший свою способность не только диагностировать, но и прогнозировать ОПП на ранних этапах развития. Известно также, что на его уровень влияет не только объем и характер поражения почек, но и другие факторы, такие как, например, системное воспаление. Все эти факты побудили нас к изучению CysC при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая, как известно, характеризуется гиперактивностью системного воспалительного процесса.

Анализируя публикации, посвященные CysC и его взаимоотношениям с вирусами, в том числе коронавирусами, можно сделать вывод о том, что CysC ингибирует репликацию последних.

Также известно, что CysC интегрирован в системный воспалительный процесс: с одной стороны CysC гиперпродуцируется, реагируя на различные эндогенные и экзогенные антигены, а с другой — сам индуцирует иммунные ответы при системных воспалениях.

Мы предполагаем, что CysC является не только надежным диагностико-прогностическим биомаркером ОПП, но и может служить маркером выраженности иммунного ответа организма на COVID-19 и прогнозировать развитие ее тяжелого течения, что позволит заблаговременно внести коррекцию в терапию, в том числе на ранних стадиях развития заболевания.

Целью выполненного нами диссертационного исследования стало улучшение диагностики и прогнозирования острого повреждения почек, прогнозирования вероятности развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Для успешного достижения поставленной цели были сформулированы пять задач, выполнение которых потребовало проведение систематического

анализа, посвященного изучению данной тематики и проспективного исследования.

В диссертационное исследование вошли 117 больных 18–80 лет с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получавших лечение в ОРИТ многофункционального медицинского центра 1586 ВКГ с июня 2020 г. по февраль 2022 г. В зависимости от поставленных задач диссертационной работы, больные были разделены на четыре группы: 1 группа (n=96) — больные без развития ОПП; 2 группа (n=21) — больные с развитием ОПП; 3 группа (n=91) — выздоровевшие больные; 4 группа (n=26) - скончавшиеся больные.

Мы получили результаты, свидетельствующие о том, что **почки повреждаются у 36,8%** (43 из 117) больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получавших лечение в ОРИТ, дисфункция (увеличение SCr выше физиологических значений, но не достигших критериев KDIGO) наблюдалась у 18,8% (22 из 117) больных, а **ОПП (по критериям KDIGO) развилась у 17,9%** (21 из 117) больных: 1 стадия — 8,5% (n=10), 2 стадия — 3,41% (n=4), 3-я стадия — 5,98% (n=7). У последних SCr увеличивался у каждого, а одновременное снижение ОМ и увеличение уровня SCr было выявлено только у 14,3% (3 из 21) больных.

Также мы обнаружили, что с **возрастом** статистически значимо **увеличивается риск развития COVID-19-ассоциированного ОПП**: группа с ОПП — 65 (Q1–Q3: 58–71) лет, группа без ОПП — 47,5 (Q1–Q3: 41–55) лет (p=0,001).

Острая дыхательная недостаточность, требующая коррекции путем инициирования ИВЛ, наблюдалась у 19,66% (23 из 117), из которых 66,7% (14 из 21) приходилось на группу с ОПП и 9,38% (9 из 96) на группу без ОПП ($\chi^2=35,810$; p<0,001), что свидетельствует о **статистически значимом влиянии ОПП на потребности в ИВЛ**.

Обращает на себя внимание тот факт, что **больные из группы COVID-19-ассоциированного ОПП умирают статистически значимо чаще**

по сравнению с группой без ОПП — 52,4% (11 из 26) и 15,62% (15 из 91) соответственно ($\chi^2=13,468$; $p<0,001$), **летальность в общей когорте составила 22,2%** (26 из 117).

С целью определения межгрупповых различий (с ОПП/без ОПП) по тяжести состояния все больные оценивались по специализированным шкалам при поступлении в ОРИТ и далее ежедневно. Было установлено, что **группа больных с COVID-19-ассоциированным ОПП набирает статистически значимо больше баллов по шкалам NEWS** ($p=0,001$), CRB-65 ($p=0,004$)/CURB ($p<0,001$), SMRT-CO ($p=0,012$)/SMART-COP ($p=0,009$), PORT(PSI) ($p=0,001$), APACHE II ($p=0,001$), а также по шкале органных дисфункций SOFA ($p=0,001$) в отличие от шкалы qSOFA ($p=0,110$);

Выявлены статистически значимые межгрупповые различия по **маркерам системного воспаления**: по количеству лейкоцитов ($p=0,04$), тромбоцитов ($p=0,001$) и по концентрации ферритина (0,04), D-димера ($p=0,005$) и статистически незначимая межгрупповая разница по концентрации СРБ: с ОПП — 173,8 (Q1–Q3: 63,1–203,5) мг/л, без ОПП — 118,1 (Q1–Q3: 58,65–166,1) мг/л, ($p=0,059913$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном системном воспалении у больных с COVID-19-ассоциированным ОПП, а также демонстрируют возможную связь между системным воспалением и развитием ОПП при ПТТ, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Определение диагностико-прогностической ценности CysC в качестве предиктора COVID-19-ассоциированного ОПП происходило в три этапа. На первом этапе для оценки статистической значимости межгрупповых различий был применен непараметрический статистический критерий Mann-Whitney U-test, по результатам которого были установлены статистически значимые межгрупповые различия в показателях s-CysC и u-CysC за 3, за 2, за 1 и в день развития ОПП. Исходя из этого, мы сделали вывод, что **s-CysC и u-CysC опережает в увеличении уровня SCr на 3 дня при развитии COVID-19-ассоциированного ОПП.**

На следующем этапе статистической обработки полученных данных с целью прогнозирования вероятности развития ОПП по выбранным моделям s-CysC и u-CysC применяли регрессионный анализ. **Модели логистических регрессии s-CysC за два дня, за день и в день развития ОПП, показали себя как независимые факторы развития COVID-19-ассоциированного ОПП:** ОШ=3,225, (95 ДИ 1,041–9,989; $p=0,042$), ОШ=5,37 (95 ДИ 1,324–21,788; $p=0,019$) и ОШ=8,805 (95% ДИ 1,984–39,081; $p=0,004$) соответственно.

Третьим этапом для оценки дискриминационных качеств моделей пользовались значениями AUC. Посредством ROC анализа установлено, что значение AUC для модели s-CysC составило: за 2 дня — 0,853 (95% ДИ 0,74–0,966; $p<0,001$) с чувствительностью 90% и специфичностью 73%; за 1 день — 0,905 (95% ДИ 0,837–0,973; $p<0,001$) с чувствительностью 92% и специфичностью 78%; в день развития ОПП — 0,936 (95% ДИ 0,883–0,99; $p<0,001$). Таким образом, **модели s-CysC в день развития и за один день до развития ОПП показали себя как высокоинформативные предикторы COVID-19-ассоциированного ОПП, а модель за 2 дня до развития ОПП — информативным предиктором COVID-19-ассоциированного ОПП при оптимальных пороговых значениях 1,67 мг/л, 1,69 мг/л и 1,79 мг/л соответственно.**

u-CysC не является статистически значимым предиктором развития COVID-19-ассоциированного ОПП.

Другим не менее важным результатом нашего исследования является установленная нами связь между CysC в сыворотке крови и в моче и неблагоприятными исходами (смертью) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19.

Анализ связи концентрации s-CysC и u-CysC в ОРИТ с летальными исходами выявил, что в сыворотке крови и в моче уровень CysC **был статистически значимо выше в группе скончавшихся больных по сравнению с группой выздоровевших 1,702 (Q1–Q3: 1,4–2,13) мг/л против 1,27**

(Q1–Q3: 1,02–1,58) мг/л, $p=0,013$ и соответственно 0,96 (Q1–Q3: 0,41–7,38) мг/л против 0,23 (Q1–Q3: 0,15–0,42) мг/л, $p=0,024$.

Результаты регрессионного анализа по Коксу Exp (B) 2,615 (95% ДИ 1,368–5,000; $p=0,004$) и AUC ROC-кривой 0,873 (95%ДИ 0,765–0,980; $p=0,000$) с чувствительностью 88% и специфичностью 73% при точке отсечения 1,67 мг/л, демонстрирует очень хорошую значимость модели s-CysC в качестве предиктора риска развития неблагоприятного исхода (смерти) при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, у больных, получающих терапию в условиях ОРИТ.

Результаты регрессионного анализа по Коксу Exp (B) 1,340 (95% ДИ 1,086–1,653; $p=0,06$), AUC ROC-кривой 0,839 (95%ДИ 0,725–0,953; $p=0,000$) с чувствительностью 94% и специфичностью 88% при точке отсечения 0,54 мг/л, доказывают очень хорошую значимость u-CysC в качестве предиктора риска развития неблагоприятного исхода (смерти) при ПТТ, ассоциированных с COVID-19, у больных, получающих терапию в условиях ОРИТ.

Полученные новые знания позволяют расширять возможности стратификации больных с ПТТ, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и получающих терапию в условиях ОРИТ.

Результаты регрессионного анализа по Коксу Exp (B) 0,987 (95% ДИ 0,950–1,026), $p=0,509$ и AUC ROC-кривой (0,642, 95% ДИ 0,507–0,7776; $p=0,077$), с чувствительностью 65% и специфичностью 63% при точке отсечения 95 мкмоль/л, подтверждают и дают обоснование полагать модель SCr считать не состоятельной в качестве предиктора риска развития неблагоприятного исхода (смерти) больных при ПТТ, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих терапию в условиях ОРИТ. При этом следует отметить существующую статистически значимую межгрупповую разницу по SCr при поступлении в ОРИТ — в группе выздоровевших 101 (Q1–Q3: 92,5–119,5) мкмоль/л, в группе скончавшихся 143 (Q1–Q3: 102–654,6) мкмоль/л, ($p<0,001$);

Дополнительно к полученным результатам по s-CysC, u-CysC и неблагоприятным исходам зафиксирована **статистически значимая межгрупповая разница** между 3 и 4 группами за все дни нахождения в ОРИТ по концентрации **фибриногена** ($p=0,038$), **общего белка** ($p=0,04$), **D-димера** ($p<0,001$) и количеству **лейкоцитов** ($p=0,027$), **тромбоцитов** ($p<0,001$), **лимфоцитов** ($p=0,006$), а также статистически незначимая разница по концентрации **СРБ** ($p=0,062$). Подтвержденные нами данные свидетельствуют о выраженности системного воспаления у больных с ПТТ, **ассоциированными с COVID-19**, и о необходимости **ежедневного мониторинга концентрации СРБ, фибриногена, общего белка, D-димера и количества лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов у больных, получающих терапию в ОРИТ.**

Сопоставление полученных нами результатов летальности и возраста показало статистически значимую межгрупповую разницу по возрасту (скончавшиеся — 63 [Q1–Q3: 55–77,5] лет; излеченные — 47 [Q1–Q3: 41–54] лет; $p<0,001$) и подтвердило тот факт, что **с возрастом растет риск развития неблагоприятного исхода (смерти) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, и получающих терапию в условиях ОРИТ.**

Исходя из действующих современных отечественных [16; 30] и международных [119] клинических рекомендаций по лечению больных с ОПП, кроме того, основываясь на традиционных методах лечения с общепринятым базисными критериями и полученными новыми знаниями в нашем исследовании (увеличение уровня s-CysC до 1,67 мг/л и более — предиктор развития ОПП), мы предлагаем методику ранней диагностики и профилактики COVID-19-ассоциированного ОПП (см. рис. 5).

Целью разработанной методики является улучшение результатов лечения COVID-19-ассоциированного ОПП.

Также при работе с данной методикой мы рекомендуем в обязательном порядке учитывать индивидуальные особенности каждого больного.

Своевременное выявление почечной дисфункции благодаря заблаговременно диагностированному увеличению уровня s-CysC позволяет

еще за 2 дня до увеличения SCr диагностировать повреждение почек, что дает возможность инициировать комплексную нефропротективную терапию, направленную на профилактику прогрессирования повреждения почек, тем самым предупредить прогрессирование повреждения почек, а не лечить ОПШ.

ВЫВОДЫ

1. Почки повреждаются у 36,8%, а ОПП развивается у 17,95% больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОРИТ. С возрастом растет вероятность развития COVID-19-ассоциированного ОПП, возрастает выраженность лабораторных признаков системного воспаления, частота встречаемости тяжелой формы заболевания и летальность.

2. Концентрации s-CysC и u-CysC увеличивается за 3 дня до развития COVID-19-ассоциированного ОПП, опережая увеличение концентрации SCr. Значения s-CysC $\geq 1,67$, $\geq 1,69$ и $\geq 1,79$ мг/л являются статистически значимыми предикторами и позволяют прогнозировать развитие ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, за 2 дня, за 1 день и в день развития ОПП, соответственно. Концентрации u-CysC не являются статистически значимыми для прогнозирования развития COVID-19-ассоциированного ОПП.

3. Концентрации s-CysC $\geq 1,67$ мг/л и u-CysC $\geq 0,54$ мг/л являются независимыми предикторами госпитального летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19.

4. Разработанная методика прогнозирования развития ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С, основана на верификации почечного повреждения на ранней стадии развития, что позволит инициировать раннюю нефропротективную терапию, направленную на профилактику прогрессирования почечного повреждения.

5. Разработанная методика прогнозирования развития летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С, позволит стратифицировать больного, оценить риск возможного утяжеления течения заболевания, повысить настороженность врачей, увеличить объем комплексного мониторинга жизненно важных показателей. Высокие концентрационные уровни s-CysC ($\geq 1,67$ мг/л) и u-CysC ($\geq 0,54$ мг/л) расцениваются как угрожающее жизни состояние и требуют незамедлительного

применения всего комплекса медикаментозных и немедикаментозных средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, необходимо проводить динамический контроль функции почек. Для ранней диагностики нарушений функции почек с целью предупреждения развития ОПП и летального исхода у больных ПТТ, ассоциированными с COVID-19, целесообразно проводить ежедневный контроль уровня s-CysC и u-CysC.

2. Для стратификации риска развития и прогрессирования ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, может быть использована методика ранней диагностики и прогнозирования ОПП с использованием s-CysC. При концентрационном уровне s-CysC 1,67 мг/л и более целесообразно начать комплексную нефропротекцию, инициировать поиск и устранение возможной причины ОПП, продолжить терапию основного заболевания.

3. Для стратификации риска летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, в дополнение к традиционным маркерам оценки тяжести состояния, может быть использована методика прогнозирования развития летального исхода с использованием s-CysC и u-CysC. При увеличении концентраций s-CysC до 1,67 мг/л и выше, u-CysC до 0,54 мг/л и выше целесообразно раннее применение всего комплекса средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕМЫ

На наш взгляд, исследование патобиохимических и патофизиологических механизмов регуляции уровня CysC при заболеваниях, характеризующихся выраженным системным воспалительным процессом, представляет клинически интересный и перспективный потенциал и, возможно, открывает новые перспективы.

Кроме того, нам представляется интересным изучение причин увеличения содержания CysC в моче при ПТТ, ассоциированных с COVID-19. Мы предполагаем, что на фоне гиперпродукции CysC, канальцевая система почек не в состоянии полностью реабсорбировать и метаболизировать CysC, и/или имеет место частичное или полное нарушение функций канальцевой системы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ-2	Ангиотензинпревращающий фермент 2
АТФ	Аденозинтрифосфорная кислота
ДИ	Доверительный интервал
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
МФМЦ	Многофункциональный медицинский центр
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
ОМ	Объем мочи
ОПП	Острое повреждение почек
ОРДС	Острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	Отделения реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПДКВ	Положительное давление в конце выдоха
ПОН	Полиорганная недостаточность
ПТТ	Пневмонии тяжелого течения
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
Т (0)	В день развития ОПП
Т (-1)	За 1 сутки до развития ОПП
Т (-2)	За 2-е суток до развития ОПП
Т (-3)	За 3-е суток до развития ОПП;
Т	Первые сутки госпитализации в ОРИТ
ХБП	Хроническая болезнь почек
AUC	Area Under Curve (площадь под характеристической кривой)
В	Коэффициент
COVID-19	Новая коронавирусная инфекция

CysC	Цистатин С
Exp (B)	Экспонента
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек);
Max	Максимальное значение за все дни в ОРИТ
Me	Медиана
Min	Минимальное значение за все дни в ОРИТ
Q	Квартиль
ROC	Receiver Operating Characteristic - ROC-анализ
s-Cr	Креатинин в сыворотке крови
s-CysC	Цистатин С в сыворотке крови
SE	Стандартная ошибка
u-CysC	Цистатин С в моче

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Патент 2779581, Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/49, G01N 33/53. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню s-CysC / М.О. Магомедалиев, Д.И. Корабельников, С.Е. Хорошилов; заявитель и патентообладатель — Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза». – №2022118772; заявл. 09.07.22; опубл. 09.09.22, Бюл. №25-2022. – 3 с.

2. Патент 2779579, Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню u-CysC / М.О. Магомедалиев, Д.И. Корабельников, С.Е. Хорошилов; заявитель и патентообладатель — Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза». – №2022118771; заявл. 09.07.22; опубл. 09.09.22, Бюл. №25-2022. – 3 с.

3. Патент 2788298, Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. Способ прогнозирования возникновения острого повреждения почек при пневмониях, ассоциированных с COVID-19, по уровню s-CysC / Д.И. Корабельников, М.О. Магомедалиев, С.Е. Хорошилов; заявитель и патентообладатель Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза». – №2022120007; заявл. 21.07.22; опубл. 17.01.23, Бюл. №2–2023. – 3 с.

4. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при пневмонии // Российский медико-социальный журнал. – 2019. – №1. – С. 59-73. DOI: 10.35571/RMSJ.2019.1.006

5. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при тяжелом течении пневмоний, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24. – №3. – С. 511-520. DOI: 10.17816/brmma109938

6. Корабельников Д.И., Коновалов П.П., Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Клинико-эпидемиологическая характеристика острого повреждения почек при тяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2022. Том. 343, №12. С. 38–45. DOI: 10.52424/00269050_2022_343_12_38

7. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19 // Общая реаниматология. – 2023. – Том. 19, №2. – С. 14–22. DOI:10.15360/1813-9779-2023-2-2243

8. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19 // Общая реаниматология. – 2023 – Т. 19, №3. – С. 4-11. DOI:10.15360/1813-9779-2023-3-4-11

9. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, №1. – С. 87-104. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171

10. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Цистатин С: диагностическое и прогностическое значение при остром повреждении почек //

Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, №2. – С. 220-231. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.249

11. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Цистатин С: факторы, влияющие на диагностическую и прогностическую ценность при остром повреждении почек // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – 2024. – Т. 17, №3. – С. 376–383. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.247

12. Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Взаимоотягивающее острое легочное и острое почечное повреждение при тяжелой пневмонии / Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Тезисы докладов XI Международной конференции (Москва, 5-6 октября 2018 г.). – С. 10.

13. Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Влияние возбудителя пневмонии тяжелого течения на тяжесть состояния больного / Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Тезисы докладов XI Международной конференции (Москва, 5-6 октября 2018 г.). – С. 20.

14. Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Особенности депрессии скорости клубочковой депрессии в зависимости от индекса массы тела у больных с пневмонией тяжелого течения / Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Тезисы докладов XI Международной конференции (Москва, 5-6 октября 2018 г.). – С. 65-66.

15. Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Влияние регрессионных факторов на депрессию скорости клубочковой фильтрации при пневмонии тяжелого течения / Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Тезисы докладов XI Международной конференции (Москва, 5-6 октября 2018 г.). – С. 66-67.

16. Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Влияние возбудителя пневмонии тяжелого течения на тяжесть состояния больного / Актуальные вопросы экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Тезисы докладов XI Международной конференции (Москва, 5-6 октября 2018 г.). – С. 72-73.

17. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Клиническая характеристика больных с острым повреждением почек при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции / Шесть десятилетий на страже здоровья воинов и жителей Подмосковья: Сборник докладов юбилейной научно-практической конференции Филиала №3 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. – Одинцово, 2022. – С.197-198.

18. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Влияние острого повреждения почек на неблагоприятный исход при COVID-19 / Современная военная медицина. Актуальные вопросы и перспективы развития: Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию госпиталя. – Москва: Редакция журнала «На боевом посту», 2023. – С. 195-197.

19. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение уровня цистатина С в сыворотке крови для исходов тяжелого течения COVID-19 / Современная военная медицина. Актуальные вопросы и перспективы развития: Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию госпиталя. – Москва: Редакция журнала «На боевом посту», 2023. – С. 197-198.

20. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение уровня цистатина С в моче для исходов тяжелого течения COVID-19 / Современная военная медицина. Актуальные вопросы и перспективы развития: Сборник трудов Общероссийской межведомственной

научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию госпиталя. – Москва: Редакция журнала «На боевом посту», 2023. – С. 199-200.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин В.Г. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – №3. – С. 269-286.
2. Бабкина А.С. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19 / А.С. Бабкина, А.М. Голубев, И.В. Острова и др. // Общая Реаниматология. – 2021. – Т. 17. – №3.
3. Белобородова Н.В. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы / Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н. и др. // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 16. – №6. – С. 65-90.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 17 (14.12.2022) [Электронный ресурс]. – URL: static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 26.03.2023).
5. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон. – Москва: Медицинская физиология, 2008. – 1296 с.
6. Гашенко Е.А. Прокатепсин В и ингибиторы цистеиновых протеаз при опухолях репродуктивной системы / Гашенко Е.А., Лебедева В.А., Русских Г.С. и др. // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22. – №5. – С. 261-265.
7. Главнова О.Б. Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний / Главнова О.Б., Ярмолинская М.И., Сулова С.В. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – №4. – С. 40-47.
8. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: Клинические рекомендации. – Москва, 2015. – 38 с.

9. Дильдабекова А.С. Цистатин С в диагностике острых и хронических повреждений почек / Дильдабекова А.С. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №11 (часть 1). – С. 66-70.

10. Драпкина О.М. Дискуссионные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 / Драпкина О.М., Васильева Л.Е. // Сердечно-сосудистая терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №3. – С. 31-326.

11. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность:руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 240 с.

12. Ершов А.В. Цитокиновый шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции / Ершов А.В., Сурова В.Д., Долгих В.Т. и др. // Антибиотики и Химиотерапия. – 2021. – Т. 65. – №11-12. – С. 27-37.

13. Каплунов О.А. Юкстамедуллярный путь кровотока / Каплунов О.А. // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 46-52.

14. Каюков И.Г. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – №1. – С. 22-39.

15. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. Нефрология. 2012;16(1):22-39. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39>.

16. Клинические рекомендации/ Острое повреждение почек (ОПП). – 2020.

17. Кузовлев А.Н. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. / Кузовлев А.Н., Ермохина Л.В., Мельниковва Н.С. и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17>. – №1. – С. 6-7.

18. Ма-Ван-дэ В.Д. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Ма-Ван-дэ В.Д., Зайцев Д.Н., Филев А.П. и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 3. – С. 40-48.

19. Магомедалиев М.О. Острое повреждение почек при пневмонии / Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. // Российский медико-социальный журнал. – 2019. – Т. 1. – №1. – С. 59-73.

20. Магомедалиев М.О. Острое повреждение почек при тяжелом течении пневмоний, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24. – №3. – С. 511-520.

21. Мирошкина И.В. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии / Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П. и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – №4. – С. 114-121.

22. Мороз В.В. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами / В.В. Мороз, А.Я. Власенко, В.Н. Яковлев др. // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. – №3. – С. 5.

23. Мороз В.В. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования / Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К. // Общая Реаниматология. – 2020. – Т. 16. – №3. – С. 4-13.

24. Муслимова О.В. Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек / Муслимова О.В., Евтеев В.А., Мазеркина И.А. и др. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9. – №4. – С. 173-184.

25. Наркевич А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Электронный Научный Журнал. – 2019. – Т. 65. – №6. – С. 2-19.

26. Никифоров В.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – №2. – С. 87-93.

27. Полушин Ю.С. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией / Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Бовкун И.В. и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021-07-13. – Т. 18. – №3. – С. 7-14.

28. Пролетов Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов и др. // Нефрология. – 2014. – Т. 18. – №6. – С. 51-58.

29. Роспотребнадзор. Информационный бюллетень о ситуации и принимаемых мерах по недопущению распространения заболеваний, вызванных новым коронавирусом / Роспотребнадзор. – Москва, 2023.

30. Смирнов А.В. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии: Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, Е.М. Шилов. – Москва: Ассоциация нефрологов России, 2015. – 48 с.

31. Смирнов А.В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов и др. // Нефрология. – 2014. – Т. 18. – №2. – С. 8-24.

32. Хаджиева М.Б. Биомаркеры повреждения структур азрогематического барьера при COVID-19 / Хаджиева М.Б., Грачева А.С., Ершов А.В. и др. // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17. – №3. – С. 16-31.

33. Хорошилов Сергей Евгеньевич. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях: диссертация ...

доктора медицинских наук / Хорошилов Сергей Евгеньевич. – ГУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН» г.Москва, 2007. – 210 с.

34. Чучалин А.Г. COVID-19 и безопасность человека / Чучалин А.Г. // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №3. – С. 253-254.

35. Шатунова П.О. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97. – №4. – С. 339-345.

36. Щепалина А.А. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Щепалина А.А., Чеботарева Н.В., Китбалян А.А. и др. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №6. – С. 743-747.

37. A Prospective Observational Study on the Predictive Value of Serum Cystatin C for Successful Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy / C.S. Kim [и др.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2018. – Т. 43. – №3. – С. 872-881.

38. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis / P. Peduzzi [и др.] // Journal of Clinical Epidemiology. – 1996. – Т. 49. – №12. – С. 1373-1379.

39. Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium / H. Schaubroeck [и др.] // Critical Care. – 2022. – Т. 26. – №1. – С. 225.

40. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 / P. Gabarre [и др.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Т. 46. – №7. – С. 1339-1348.

41. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients / M. Kanbay [и др.] // International Urology and Nephrology. – 2022. – Т. 54. – №5. – С. 1097-1104.

42. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: A Portuguese cohort / J. Gameiro [и др.] // Nefrología. – 2021. – Т. 41. – №6. – С. 689-698.

43. Acute kidney injury in moderate and severe COVID-19 patients: Report of two university hospitals / D. Radulescu [и др.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – Т. 23. – №1. – С. 37.

44. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival / R. Murugan [и др.] // *Kidney International*. – 2010. – Т. 77. – №6. – С. 527-535.

45. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study / G. Xiao [и др.] // *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. – 2021. – Т. 41. – №2. – С. 157-163.

46. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study / M. Fisher [и др.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Т. 31. – №9. – С. 2145-2157.

47. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 / L. Chan [и др.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Т. 32. – №1. – С. 151-160.

48. Bandivdekar A. Evaluation of cystatin C activities against HIV / A. Bandivdekar, V. Vernekar, S. Velhal // *Indian Journal of Medical Research*. – 2015. – Т. 141. – №4. – С. 423.

49. Biomarkers upon discontinuation of renal replacement therapy predict 60-day survival and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury / T. Yang [и др.] // *Hemodialysis International*. – 2018. – Т. 22. – №1. – С. 56-65.

50. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study / X. Tong [и др.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Т. 21. – №1. – С. 1236.

51. Charlton J.R. A basic science view of acute kidney injury biomarkers / J.R. Charlton, D. Portilla, M.D. Okusa // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2014. – Т. 29. – №7. – С. 1301-1311.

52. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [и др.] // JAMA. – 2020. – Т. 323. – №11. – С. 1061.

53. Clinical Features and Outcomes of COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease / Z. Xu [и др.] // Aging and disease. – 2022. – Т. 13. – №3. – С. 884.

54. Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: A retrospective study in China / J. Wang [и др.] // PLOS ONE. – 2020. – Т. 15. – №12. – С. e0244125.

55. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / J. Cao [и др.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Т. 71. – №15. – С. 748-755.

56. Collins A.R. Cystatin D, a natural salivary cysteine protease inhibitor, inhibits coronavirus replication at its physiologic concentration / A.R. Collins, A. Grubb // Oral Microbiology and Immunology. – 1998. – Т. 13. – №1. – С. 59-61.

57. Collins A.R. Inhibitory effects of recombinant human cystatin C on human coronaviruses. / A.R. Collins, A. Grubb // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1991. – Т. 35. – №11. – С. 2444-2446.

58. Comparing the Value of Cystatin C and Serum Creatinine for Evaluating the Renal Function and Predicting the Prognosis of COVID-19 Patients / S. Chen [и др.] // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Т. 12.

59. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice / A. Leelahavanichkul [и др.] // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2014. – Т. 307. – №8. – С. F939-F948.

60. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury / D. Sasaki [и др.] // Biomarkers. – 2011. – Т. 16. – №7. – С. 553-566.

61. Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study / J.Z. Willey [и др.] // PLOS ONE. – 2020. – Т. 15. – №1. – С. e0226509.

62. Creatinine–Cystatin C Ratio and Mortality in Patients Receiving Intensive Care and Continuous Kidney Replacement Therapy: A Retrospective Cohort Study / C.-Y. Jung [и др.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2020.

63. Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteinases. Improved purification from egg white, characterization, and detection in chicken serum / A. Anastasi [и др.] // Biochemical Journal. – 1983. – Т. 211. – №1. – С. 129-138.

64. Cystatin C: current position and future prospects / S. Séronie-Vivien [и др.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2008. – Т. 46. – №12.

65. Cystatin C is a marker for acute kidney injury, but not for mortality among COVID-19 patients in Mexico / K. Ramos-Santos [и др.] // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2022. – С. 102365.

66. Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury / K.A. Gharaibeh [и др.] // Kidney International Reports. – 2018. – Т. 3. – №2. – С. 337-342.

67. Dharnidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // American Journal of Kidney Diseases. – 2002. – Т. 40. – №2. – С. 221-226.

68. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—A meta-analysis / J.F. Roos [и др.] // Clinical Biochemistry. – 2007. – Т. 40. – №5-6. – С. 383-391.

69. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / S. Herget-Rosenthal [и др.] // Kidney International. – 2004. – Т. 66. – №3. – С. 1115-1122.

70. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? / N. Pode Shakked [и др.] // Clinical Biochemistry. – 2022. – Т. 102. – С. 1-8.

71. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients / C. Yildirim [и др.] // *Nephrology*. – 2021. – Т. 26. – №6. – С. 513-521.

72. Fortrie G. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function / G. Fortrie, H.R.H. de Geus, M.G.H. Betjes // *Critical Care*. – 2019. – Т. 23. – №1. – С. 24.

73. Fossum K. Ficin and papain inhibitor from chicken egg white / K. Fossum, J.R. Whitaker // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1968. – Т. 125. – №1. – С. 367-375.

74. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. / A. Grubb // *Clinical nephrology*. – 1992. – Т. 38 Suppl 1. – С. S20-7.

75. Herget-Rosenthal S. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? / S. Herget-Rosenthal, A. Bökenkamp, W. Hofmann // *Clinical Biochemistry*. – 2007. – Т. 40. – №3-4. – С. 153-161.

76. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases / J. Brzin [и др.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1984. – Т. 118. – №1. – С. 103-109.

77. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / B. Diao [и др.] // *Nature Communications*. – 2021. – Т. 12. – №1. – С. 2506.

78. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients / J. Martensson [и др.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Т. 27. – №2. – С. 576-581.

79. International Survey on the Management of Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapies: Year 2018 / K. Digvijay [и др.] // *Blood Purification*. – 2019. – Т. 47. – №1-3. – С. 113-119.

80. J. Scott Long. Regression Models for Categorical and Limited Dependent Variables / J. Scott Long. – SAGE Publi. – Indiana, 1997. – 328 с.

81. Kidney Infarction in Patients With COVID-19 / A. Post [и др.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2020. – Т. 76. – №3. – С. 431-435.
82. Langlois V. Laboratory Evaluation at Different Ages / V. Langlois // Comprehensive Pediatric Nephrology. – Elsevier, 2008. – С. 39-54.
83. Larner A.J. Effect Size (Cohen's d) of Cognitive Screening Instruments Examined in Pragmatic Diagnostic Accuracy Studies / A.J. Larner // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra. – 2014. – Т. 4. – №2. – С. 236-241.
84. Löfberg H. Quantitation of γ -trace in human biological fluids: Indications for production in the central nervous system / H. Löfberg, A.O. Grubb // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 1979. – Т. 39. – №7. – С. 619-626.
85. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen level / A.Yu. Bulanov [и др.] // Annals of critical care. – 2020. – №4. – С. 42-47.
86. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria* / T. Mandelbaum [и др.] // Critical Care Medicine. – 2011. – Т. 39. – №12. – С. 2659-2664.
87. Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 / J.-Y. Qian [и др.] // Frontiers in Physiology. – 2021. – Т. 12.
88. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies / P.T. Murray [и др.] // Current Opinion in Critical Care. – 2002. – Т. 8. – №6. – С. 519-525.
89. Platelets and renal failure in the SARS-CoV-2 syndrome / M. Taha [и др.] // Platelets. – 2021. – Т. 32. – №1. – С. 130-137.
90. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials / Z. Yong [и др.] // Scientific Reports. – 2017. – Т. 7. – №1. – С. 41012.

91. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19 / Y. Li [и др.] // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Т. 8. – №20. – С. 4726-4734.

92. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / Z. Yang [и др.] // Aging. – 2020. – Т. 12. – №7. – С. 6037-6048.

93. Predictors of Augmented Renal Clearance in a Heterogeneous ICU Population as Defined by Creatinine and Cystatin C / A.M. Nei [и др.] // Nephron. – 2020. – Т. 144. – №7. – С. 313-320.

94. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions / A.E. Mesas [и др.] // PLOS ONE. – 2020. – Т. 15. – №11. – С. e0241742.

95. Prevalence of Acute Kidney Injury in Covid-19 Patients- Retrospective Single-Center Study / A.M. Bashir [и др.] // Infection and Drug Resistance. – 2022. – Т. Volume 15. – С. 1555-1560.

96. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia / G. Pei [и др.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2020. – Т. 31. – №6. – С. 1157-1165.

97. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [и др.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Т. 180. – №7. – С. 934.

98. Risk factors for mortality of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in two centers of Hubei province, China: A retrospective analysis / X.-B. Zhang [и др.] // PLOS ONE. – 2021. – Т. 16. – №1. – С. e0246030.

99. Ronco C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / C. Ronco, T. Reis // Nature Reviews Nephrology. – 2020. – Т. 16. – №6. – С. 308-310.

100. Serum Cystatin C and Coronavirus Disease 2019: A Potential Inflammatory Biomarker in Predicting Critical Illness and Mortality for Adult Patients / D. Chen [и др.] // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Т. 2020. – С. 1-10.

101. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19 / S.-M. Ouyang [и др.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2020. – Т. 20. – №1. – С. 952.

102. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / S.A. Silver [и др.] // *Kidney Medicine*. – 2021. – Т. 3. – №1. – С. 83-98.e1.

103. The Prognostic Value of Thrombocytopenia in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. / D. Bashash [и др.] // *Archives of academic emergency medicine*. – 2020. – Т. 8. – №1. – С. e75.

104. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang [и др.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Т. 18. – №6. – С. 1469-1472.

105. Urinary cystatin C as a biomarker for acute kidney injury and its immunohistochemical localization in kidney in the CDDP-treated rats / Y. Togashi [и др.] // *Experimental and Toxicologic Pathology*. – 2012. – Т. 64. – №7-8. – С. 797-805.

106. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery / J.L. Kouner [и др.] // *Kidney International*. – 2008. – Т. 74. – №8. – С. 1059-1069.

107. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit / M. Nejat [и др.] // *Critical Care*. – 2010. – Т. 14. – №3. – С. R85.

108. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery / A.Y. Leem [и др.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2017. – Т. 58. – №3. – С. 604.

109. World Health Organization. 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021> (дата обращения: 12.06.2022).

110. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Электронный ресурс].

111. Yang X. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / X. Yang, S. Tian, H. Guo // *International Immunopharmacology*. – 2021. – Т. 90. – С. 107159.

112. Zi M. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis / M. Zi, Y. Xu // *Immunology Letters*. – 2018. – Т. 196. – С. 80-90.

113. Aydoğdu M. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients / M. Aydoğdu, G. Gürsel, B. Sancak et al. // *Dis Markers*. – 2013. – Vol. 34. – №4. – P. 237-246.

114. Cheng Y. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang et al. // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97. – №5. – P. 829-838.

115. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response C.C. for D.C. and P. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / C.C. for D.C. and P. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response // *honghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol. 41. – №2. – P. 145-151.

116. Gross O. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? / O. Gross, O. Moerer, M. Weber et al. // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – №10236. – P. e87-e88.

117. Hayn M. Natural cystatin C fragments inhibit GPR15-mediated HIV and SIV infection without interfering with GPR15L signaling / M. Hayn, A. Blötz, A. Rodríguez et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2021. – Vol. 118. – №3. – P. e2023776118.

118. Kellum J.A. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level / J.A. Kellum, F.E. Sileanu, R. Murugan et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol. 26. – №9. – P. 2231-2238.

119. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // *Nephron. Clinical Practice*. – 2012. – T. 120. – №4. – C. c179-184.

120. Kimura T. Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: A pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator / T. Kimura, H. Jiang, T. Konno et al. // *Neuropathology*. – 2014. – P. n/a-n/a.

121. Koeze J. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria / J. Koeze, F. Keus, W. Dieperink et al. // *BMC Nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – №1. – P. 70.

122. Li D. Risk assessment for acute kidney injury and death among new COVID-19 positive adult patients without chronic kidney disease: retrospective cohort study among three US hospitals / D. Li, H. Ren, D.J. et. al. Varelmann et al. // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12. – №2. – P. e053635.

123. Li Q. Immune response in COVID-19: what is next? / Q. Li, Y. Wang, Q. Sun et al. // *Cell Death & Differentiation*. – 2022. – Vol. 29. – №6. – P. 1107-1122.

124. Md Ralib A. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal / A. Md Ralib, J.W. Pickering, G.M. Shaw et al. // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – №3. – P. R112.

125. Oliveira E. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida / E. Oliveira, A. Parikh, A. Lopez-Ruiz et al. // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – №3. – P. e0249038.

126. Oweis A.O. Acute Kidney Injury among Hospital-Admitted COVID-19 Patients: A Study from Jordan / A.O. Oweis, S.A. Alshelleh, L. Hawasly et al. // *International Journal of General Medicine*. – 2022. – Vol. Volume 15. – P. 4475-4482.
127. Phua J. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations / J. Phua, L. Weng, L. Ling et al. // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – №5. – P. 506-517.
128. Rello J. Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium / J. Rello, M. Belliato, M.-A. Dimopoulos et al. // *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. – 2020. – Vol. 39. – №6. – P. 723-730.
129. Richardson S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – №20. – P. 2052.
130. Shipley R.E. Changes in Renal Blood Flow, Extraction of Inulin, Glomerular Filtration Rate, Tissue Pressure and Urine Flow With Acute Alterations of Renal Artery Blood Pressure / R.E. Shipley, R.S. Study // *American Journal of Physiology-Legacy Content*. – 1951. – Vol. 167. – №3. – P. 676-688.
131. Star R.A. Treatment of acute renal failure / R.A. Star // *Kidney International*. – 1998. – Vol. 54. – №6. – P. 1817-1831.
132. Taha R. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? / R. Taha, S. Abureesh, S. Alghamdi et al. // *International Journal of General Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – P. 3849-3870.
133. Teixeira J.P. Kidney Injury in COVID-19: Epidemiology, Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets / J.P. Teixeira, S. Barone, K. Zahedi et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – №4. – P. 2242.
134. Turk D. Structure of human dipeptidyl peptidase I (cathepsin C): exclusion domain added to an endopeptidase framework creates the machine for

activation of granular serine proteases / D. Turk // *The EMBO Journal*. – 2001. – Vol. 20. – №23. – P. 6570-6582.

135. Wiersinga W.J. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – №8. – P. 782-793.

136. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China / Z. Wu, J.M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – №13. – P. 1239.

137. Yang L. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu et al. // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – Vol. 5. – №1. – P. 128.

138. Zinellu A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis / A. Zinellu, A.A. Mangoni // *Journal of Nephrology*. – 2021.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица А — Специализированные шкалы

Название шкалы	Описание	Автор публикации
NEWS 2	(N – National/национальная; E – Early/раннего; W – Warning/предупреждения; S – Score/шкала. Разработана в 2012 г. в Великобритании, обновлена в 2017 году и используется с целью оценки исходного статуса больных в условиях оказания неотложной медицинской помощи	Jones M., 2012
CURB (CRB-65)	<p>(C – confusion/нарушение сознания, U – urine/азот мочевины, R – respiratory rate/частота дыхания, B – blood pressure/артериальное давление; 65-age ≥ 65 years old/65-возраст ≥ 65 лет) – шкала для оценки тяжести пневмонии и принятия решения относительно соответствующего места лечения.</p> <p>Шкала CURB была предложена Британским торакальным обществом в 1987 году для оценки степени тяжести больных с пневмонией. Первоначально предлагалось оценивать состояние по трем показателям: частота дыхания более 30 в 1 мин, диастолическая гипотензия менее 60 мм рт. ст., повышение мочевины крови более 7 ммоль/л. Через четыре года (1991) был добавлен четвертый показатель – уровень сознания.</p> <p>По одному баллу набирают в случае нарушения сознания, увеличении уровня азота мочевины >7 ммоль/л, тахипноэ ≥ 30/мин, снижении артериального давления (систолического АД <90 мм рт. ст. или диастолического ≤ 60 мм рт. ст.) или если возраст больного 65 лет и старше. В CRB – 65 отсутствует лабораторный показатель – азот мочевины, что позволяет принимать решение более оперативно.</p> <p>Интерпретация результатов. CRB – 65: 0 баллов - амбулаторное лечение; 1-2 балла – госпитализация для наблюдения и последующей оценки в стационаре; 3-4 балла - неотложная госпитализация. CURB – 65: 0-1 балл – амбулаторное лечение; 2 балла - госпитализация (кратковременно) или амбулаторное лечение под наблюдением; ≥3 баллов - неотложная госпитализация</p>	<p>Karalus N.C. et al., 1991</p> <p>Capelastegui A., 2006</p>
SMART-COP	(S – Systolic Blood Pressure/систолическое артериальное давление; M – Multilobar infiltration/мультилобарная инфильтрация; A – Albumin/альбумин сыворотки крови; R – Respiratory rate/частота дыхания; T – Tahicardia/частота сердечных сокращений; C – Confusion/нарушение сознания; O – Oxygenation/насыщение кислородом гемоглобина крови; P – pH /рН крови) — прогностическая шкала тяжести пневмонии. SMRT – CO (упрощенный вариант шкалы SMART – COP, без альбумина и рН артериальной крови), предложена в 2006 году. Прогнозирует вероятную необходимость в респираторной и вазопрессорной поддержке. Оцениваются: систолическое АД < 90 мм рт.ст. – 2 балла; мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки – 1 балл; число дыхательных движений ≥ 25/мин в возрасте 50 лет и моложе, а также ≥ 30/мин в возрасте старше 50 лет – 1 балл; число сердечных	Charles P.G.P. et al., 2008

Название шкалы	Описание	Автор публикации
	сокращений ≥ 125 /мин - 1 балл; нарушение сознания – 1 балл; оксигенация: SpO ₂ <94% в возрасте 50 лет и моложе, SpO ₂ <90% в возрасте старше 50 лет – 2 балла. При сумме баллов 3 и более пациент требует госпитализации в ОРИТ	
PORT (PSI)	(P– Pneumonia/пневмония; O – Outcomes/результаты; R – Research/ исследование; T – Trial/ Испытание. Предложена в Канаде и США в 2000 году с целью установления степени тяжести внебольничной пневмонии, а также для определения необходимости госпитализации	Fine M.J. et al., 1997
APACHE II	(A – Acute/острая; P – Physiology/физиологическая; A – And/и; C – Chronic/хроническая; H – Health/здоровья; E – Evaluation/оценка.). Вторая версия шкалы предложено Knaus et al. (1985), и во всем мире получило свое признание в качестве инструмента (шкалы), позволяющего объективно оценить индекс летального исхода у больных, находящихся в критическом состоянии и получающих терапию в условиях реанимации	Moreno R.P. et al., 2017
SOFA	(S – Sequential/динамическая; O – Organ/органной; F – Failure/ недостаточности; A – Assessment/ оценка) - балльная шкала для количественной оценки тяжести поражения органов и систем в динамике. Оцениваются следующие критерии: PaO ₂ /FIO ₂ (индекс оксигенации), количество тромбоцитов, общий билирубин сыворотки крови, среднее АД, уровень сознания по шкале тяжести комы (Глазго) (The Glasgow Coma Scale, GCS), креатинин сыворотки крови.	Teasdale G. et al., 1964. Vincent J.L. et al., 1996
qSOFA	(q- quick/быстрый; S – Sequential/динамическая; O – Organ/органной; F – Failure/ недостаточности; A – Assessment/ оценка). Предложена в 2016 г. вместе с новыми дефинициями «Сепсис-3» с целью прогнозирования угрозы развития органной дисфункции и летального исхода	Seymour C.W. et al., 2016