

Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19

Д. И. Корабельников^{1,2}, М. О. Магомедалиев^{1,2*}, С. Е. Хорошилов³

¹ Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза,

Россия, 123056, г. Москва, 2-я Брестская ул., д. 5

² 1586 Военный клинический госпиталь Минобороны России

³ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко Минобороны России

Для цитирования: 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; 19 (3): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-4-11> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Магомедалиев Магомедали Омарасхабович, magomedalim@mail.ru

Резюме

Цель работы. Изучить прогностическое значение цистатина С (CysC) для оценки вероятности летального исхода у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

Материал и методы. Провели одноцентровое проспективное исследование, включающее 72 больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, получавших лечение с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии многофункционального медицинского центра. Выделили две группы: 1-я группа — выздоровевшие ($n=55$), 2-я группа — больные с летальным исходом ($n=17$).

Результаты. Концентрация CysC в сыворотке крови (s-CysC) и в моче (u-CysC) пациентов 1-й группы была значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы и составила в среднем 1,31 мг/мл против 1,695 мг/л ($p=0,013550$) и 0,25 мг/л против 0,94 мг/л ($p=0,026308$), соответственно. Выявили значимые межгрупповые различия по возрасту ($p=0,0094$), количеству тромбоцитов ($p=0,001$) и концентрации фибриногена ($p=0,016$) в крови, по количеству баллов шкал CURB, $p=0,02334$, CRB-65, $p=0,032564$ и SOFA, $p=0,042042$. Продemonстрировали, что s-CysC и u-CysC являются статистически значимыми предикторами летального исхода при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19: 16,273 (95% ДИ, 2,503–105,814), $p=0,003$ и 1,281 (95% ДИ, 1,011–1,622), $p=0,040$, соответственно. Установили, что u-CysC — высокоинформативный (ROC AUC 0,938 (95% ДИ, 867–1,000; $p=0,000$), чувствительность 90%, специфичность 90%), а s-CysC — информативный (ROC AUC 0,863 (95% ДИ, 738–0,988; $p=0,000$), чувствительность 80% и специфичность 72%) предикторы летального исхода при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Заключение. s-CysC и u-CysC обладают высокой прогностической значимостью и позволяют выявить больных с высоким риском развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Увеличение концентрации s-CysC до 1,44 мг/л и выше и u-CysC — до 0,86 мг/л и выше, ассоциировано с высокой вероятностью наступления летального исхода.

Ключевые слова: цистатин-С, предиктор; пневмония; коронавирусная инфекция; COVID-19; смерть; летальный исход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Prognostic Value of Cystatin C as a Predictor of Adverse Outcome in Severe Pneumonia Associated with COVID-19

Daniil I. Korabelnikov^{1,2}, Magomedali O. Magomedaliev^{1,2*}, Sergey E. Khoroshilov³

¹ Haass Moscow Medical and Social Institute,

5 Brestskaya 2nd Str., 123056 Moscow, Russia

² Military Clinical Hospital 1586, Ministry of Defense of Russia

³ Academician N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia

Summary

Objective. To assess the cystatin C (CysC) prognostic value for probability of death in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19.

Material and methods. A single-center prospective study included 72 patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19 undergoing treatment in the ICU of multifunctional medical

center from September 2020 to October 2021. Recovered survivors ($N=55$) were analyzed as a Group 1, non-survivors ($N=17$) were considered as a Group 2.

Results. The serum (s-CysC) and urine (u-CysC) CysC concentrations were significantly lower in Group 1 patients vs Group 2, averaging 1.31 mg/l vs 1.695 mg/l ($P=0.013550$), and 0.25 mg/l vs 0.94 mg/l ($P=0.026308$), respectively. Significant differences were also revealed in the subgroups differed by age ($P=0.0094$), platelet count ($P=0.001$), serum fibrinogen concentration ($P=0.016$), as well as CURB ($P=0.02334$), CRB-65 ($P=0.032564$), and SOFA ($P=0.042042$) scores. Therefore, s-CysC and u-CysC were statistically significant predictors of death in patients with pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19: 16.273 (95% CI: 2.503–105.814), $P=0.003$ and 1.281 (95% CI: 1.011–1.622), $P=0.040$, respectively. Urine and serum CysC were established as predictors of death in pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19, where u-CysC was defined as highly informative (ROC AUC 0.938 (95% CI: 0.867–1.000; $P=0.000$), with 90% sensitivity and specificity), and s-CysC — as informative (ROC AUC 0.863 (95% CI: 0.738–0.988; $P=0.000$) with 80% sensitivity and 72% specificity) predictive markers.

Conclusion. Levels of S-CysC and u-CysC are of high prognostic significance and may contribute to identifying patients at a high risk of unfavorable outcome (death) due to pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19. Both S-CysC and u-CysC concentrations increasing up to ≥ 1.44 mg/l and ≥ 0.86 mg/l, respectively, were associated with high probability of death.

Keywords: *cystatin C, predictor; pneumonia; coronavirus infection; COVID-19; death; fatal outcome*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

COVID-19 — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Первая вспышка COVID-19 произошла в конце 2019 г. с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 3 апреля 2022 г., во всем мире было зарегистрировано более 489 миллионов случаев заболевания и более 6 миллионов случаев смерти от COVID-19 [2]. По данным Роспотребнадзора России на 08 апреля 2022 г. было зарегистрировано 17 955 120 миллионов инфицированных в РФ [3].

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 в организм человека являются эпителий верхних отделов дыхательных путей, желудка, кишечника, при этом в большинстве случаев органом-мишенью являются легкие. 81% больных переносят COVID-19 в легкой форме, 14% — в тяжелой, а 5% — в крайне тяжелой [4].

Из-за тяжести состояния около 10,2% [5] инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 нуждаются в лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность при COVID-19 зависит от формы течения болезни, особенностей организма больного, проводимой терапии, и у больных, получающих терапию в условиях в ОРИТ, составляет примерно 49% [6].

Основной причиной поступления в ОРИТ является острая дыхательная недостаточность, развивающаяся у 60–70% от всех госпитализированных в ОРИТ больных. Данные о необходимости реанимационных больных в искусственной вентиляции легких отличаются в разных странах и составляют от 29,3% (Китай), 59% (Великобритания), до 89,9% (США) [4].

Существенный вклад в ухудшение состояния больного вносит системная воспалительная

реакция. Потенцированный вирусом SARS-CoV-2 иммунный ответ, очевидно, играет главную роль в патогенезе и в клиническом течении COVID-19. Часто противовирусный иммунный ответ носит гипертрофированный характер, характеризуется массовым выделением про-противовоспалительных цитокинов [7] с последующей лимфоцитопенией и аномалиями гранулоцитов и моноцитов [8]. В итоге, звеньями иммунопатогенеза являются инфицирование, сепсис, септический шок, ведущие к развитию полиорганной недостаточности.

Системная воспалительная реакция — универсальное патофизиологическое звено критических состояний, включающая в себя медиаторный каскад взаимодействий про- и противовоспалительных цитокинов с нарушением их баланса [9]. При прогрессировании заболевания гиперцитокинемия в конечном счете реализуется в полиорганную недостаточность и может приводить к летальному исходу [10].

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 обратиться к традиционным, уже зарекомендовавшим маркерам системной воспалительной реакции, таким как: прокальцитонин, С-реактивный белок, фибриноген, ферритин, количество лейкоцитов, нейтрофилез, появление юных форм лейкоцитов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево) и лимфоцитов [11, 12].

Цистатин С — доказанный маркер острого почечного повреждения (ОПП) [13]. В то же время, патофизиологически ОПП при COVID-19 является одним из наиболее ранних проявлений полиорганной недостаточности [4], что и определило наш интерес в оценке цистатина как критерия ПОН. Публикаций по изучению u-CysC

при COVID-19 в доступной литературе мы не нашли.

Известно, что чем интенсивнее иммунная реакция, тем тяжелее протекает COVID-19 [11]. В связи с этим было бы полезно иметь доступный и надежный лабораторный биомаркер, позволяющий объективно и своевременно определить прогноз течения COVID-19 и заблаговременно, еще на субклиническом уровне, до начала органного повреждения, дифференцировать и/или прогнозировать клинические варианты его развития, тем самым давая возможность назначить оптимальные схемы лечения.

Как показывает практика, организации медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 при недостатке медицинского персонала и коечного фонда, в частности, коек ОРИТ, требуются объективные маркеры [1], позволяющие своевременно прогнозировать необходимость размещения больного в ОРИТ для интенсивной терапии и мониторинга витальных функций организма.

Считаем уместным обратить внимание на маркер CysC и изучить его возможности в качестве предиктора тяжести COVID-19 и индикатора выраженности иммунного ответа организма на коронавирусную инфекцию.

Изучение современных литературных данных показывает, что CysC — заслуживающий доверия диагностико-прогностический биомаркер острого почечного повреждения (ОПП), уровень которого прямо коррелирует с тяжестью повреждения почек. Чем более выражено почечное повреждение и хуже функционируют нефроны, тем выше концентрация цистатина С в крови (s-CysC) и в моче (u-CysC) [14]. В настоящее время накоплен значительный опыт, свидетельствующий о повышении концентрации s-CysC при патологии почек, и о том, что s-CysC не только повышается раньше креатинина сыворотки крови (SCr) при ОПП, но и снижается раньше SCr ($p < 0,001$) [15]. Международная экспертная группа (International Survey on the Management of Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapies) по изучению ОПП в 2018 году сделала вывод, что для верификации ОПП в повседневной клинической практике необходимо использовать новые биомаркеры. Отмечалось, что наиболее распространенным (в 19% случаях) рутинным диагностическим лабораторным маркером ОПП нового поколения является CysC [16].

Полипептид CysC синтезируется с одинаковой скоростью всеми ядродержащими клетками, 99% этого полипептида метаболизируется почками, а оставшееся количество CysC выделяется с мочой в неизменном виде. Обладая малой молекулярной массой, CysC беспрепят-

ственно фильтруется через почечный клубочковый фильтр, с последующей реабсорбцией и катаболизмом в проксимальном извитом канальце нефрона без попадания в системный кровоток. Вышеуказанная кинетика позволяет считать CysC практически идеальным неинвазивным биомаркером, позволяющим оценивать почечную функцию [17].

Хотя точные механизмы еще неизвестны, накапливается значительный объем клинико-экспериментальных результатов, свидетельствующих о непосредственном участии CysC во многих иммунологических процессах, в том числе и при COVID-19. При этом отмечается увеличение сывороточных и мочевых концентраций CysC на фоне полного «благополучия» почек [18,19].

Известно, что синтез CysC, с одной стороны, регулируется различными воспалительными процессами, реагируя на различные эндогенные и экзогенные антигены, и, с другой стороны, CysC влияет на системный воспалительный процесс, индуцируя иммунные ответы [20].

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

В 1991 г. А. R. Collins и соавт. [21] лабораторно-экспериментальным методом оценивали ингибирующее действие рекомбинантного человеческого CysC на коронавирусы человека OC43 и 229е. Оказалось, что оба вируса ингибировались на 99% при концентрации CysC 0,1 мМ. Позитивные эффекты CysC связывали с его способностью подавлять папаин-подобные протеазы, являющиеся частью полимеразного комплекса коронавируса. Ингибировался коронавирус человека OC43 и 229е также при умеренных концентрациях CysC — 1–2 мкМ (физиологические концентрации CysC в биологических средах организма значительно ниже, например, в спинномозговой жидкости — 0,5 мкМ, в сыворотке крови — 0,1 мкМ).

Схожие результаты продемонстрированы в работе А. R. Collins и соавт. 1998 г., где исследовалось влияние цистатина D (ингибитор цистеиновой протеазы слюны) на репликацию коронавирусов человека OC43 и 229е. После инкубирования коронавирусов человека OC43 и 229е с последующим добавлением рекомбинантного цистатина D отмечалось существенное снижение репликации вируса до IC₅₀ 0,8 пМ

(физиологическая норма в слюне человека в 0,12–1,9 пМ в слюне) для обеих штаммов вируса. Авторы заключили, что цистатин D — мощный ингибитор репликации коронавируса [22].

Опубликованы результаты исследований, показывающие противовирусное действие CysC и против других вирусов [23], таких как вирус простого герпеса типа 1 [24], вирус иммунодефицита человека [25], ротавирус [26].

CysC изучали также в качестве перспективного антивирусного препарата для ингибирования репликации пикорнавирусов [27].

Таким образом, CysC является доказанным биохимическим маркером острого почечного повреждения, но, учитывая патофизиологические механизмы его повышения, может рассматриваться и как более широкий диагностический и прогностический критерий, особенно при критических состояниях.

Цель работы — изучить прогностическое значение цистатина C для оценки вероятности летального исхода у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование включили больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, проходивших лечение с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г. в ОРИТ многофункционального медицинского центра Федерального государственного казенного учреждения «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны России.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
- подтвержденный диагноз COVID-19: обнаружение в мазках со слизистой носо- и ротоглотки специфических нуклеиновых кислот методом полимеразной цепной реакции; и/или наличие в крови антител, обнаруженных иммуноферментным анализом; характерная клинико-лабораторная картина, повреждение легких, подтвержденное компьютерной томографией;

- признаки тяжелой пневмонии по наличию хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: диспноэ ($\text{ЧД} > 30/\text{мин}^{-1}$), $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, индекс оксигенации ≤ 300 мм рт. ст., ажитация, угнетение сознания, гемодинамическая нестабильность (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление менее 60 мм рт. ст.), олигоанурия, характерная для вирусного повреждения легких картина при компьютерной томографии (КТ 3–4), лактат артериальной крови > 2 ммоль/л, 2 и более баллов по шкале qSOFA, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, требующая

респираторной поддержки, в том числе высокопоточной оксигенотерапии и инвазивной вентилизации легких, септический шок, полиорганная недостаточность.

Критерии исключения:

- наличие фоновых заболеваний почек и мочевыводящих путей, другие острые заболевания внутренних органов и инфекционные болезни, злокачественные новообразования, в том числе множественная миелома, гипер- или гипотиреоз;

- наличие в анамнезе оперативных вмешательств на сердце, аорте, и магистральных сосудах.

Все больные получали стандартную комплексную интенсивную терапию согласно актуальным на момент применения «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

По клиническим исходам больных разделили на две группы:

1 группа: выздоровевшие больные — 55 человек;

2 группа: умершие больные — 17 человек.

Клиническую, лабораторную и инструментальную характеристику групп представили в табл. 1.

Исследование проводили с одобрением локального этического комитета при АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза», при соблюдении действующего законодательства РФ и в соответствии с этическими принципами, принятыми Всемирной медицинской ассоциацией (Хельсинкская декларация).

Все инструментальные и лабораторные исследования проводили на базе 1586 ВКГ, согласно существующим стандартам и протоколам, а полученные результаты документировали и оценивали ретроспективно от времени госпитализации пациентов в ОРИТ до перевода в инфекционное отделение. Образцы венозной крови и мочи собирали одновременно в первые сутки поступления в ОРИТ и в течение 10–20 минут доставляли в лабораторию.

Концентрацию s-CysC и u-CysC определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе AU 480 «Beckman Coulter, Inc., США» с использованием реактивов, произведенных DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия.

При планировании исследования считали оптимальным объем выборки, соответствующий мощности 90%, с ошибкой менее 0,05 [28]. Минимальная мощность выборки при уровне значимости $< 0,05$ составила 44 человека [29]. Расчет проводили до одной из конечных точек — умер/излечен. Объем выборки составил 72 больных (умерло — 17, излечено — 55), который по результатам статистической обработки в программе XLSTAT характеризовался многофакторной регрессией Кокса мощностью равной 1,0 при допустимой ошибке первого уровня менее 0,05. Величину эффекта рассчитали по формуле Cohen's d: $d = (X_1 - X_2) / \sqrt{(SD_1^2 + SD_2^2) / 2}$ [30] и для s-CysC она составила 0,589 (средний размер эффекта), а для u-CysC — 0,761 (средний размер эффекта).

Статистически материал обрабатывали с использованием приложения «Excel 2013» к пакету Microsoft Office 2013 (Microsoft, США) и пакетов статистического анализа SPSS Statistics (IBM, США). Статистическую значимость межгрупповых различий определяли по непараметрическому *U*-критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney *U*-test). Для определения взаимосвязи s-CysC, u-CysC и неблагоприятного исхода (смерть) использовали многомерную регрессию Кокса. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования смерти, с определением чувствительности и специфичности определяли с помощью ROC кривой. Количественные данные представили в виде медианы (*Me*) и квартилей (25%; 75%). Различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Лабораторно методом полимеразной цепной реакции вирус SARS-CoV-2 идентифицировали у 47 больных. Антитела к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови выявили в следующем соотношении: IgM положительные — у 34, отрицательные — у 11; IgG положительные — у 23 и отрицательные — у 19 больных. Время госпи-

тализации от начала заболевания в среднем составило $7,6 \pm 4,45$ суток, а продолжительность лечения в ОРИТ — $9,46 \pm 4,2$ суток. Летальность составила 23,6 % ($n=17$), основными причинами смерти были: острая дыхательная недостаточность — 10, полиорганная недостаточность — 3, сердечная недостаточность — 1.

Концентрация CysC в группе излеченных больных и в группе умерших больных статистически значимо различалась. Концентрация s-CysC в 1-й группе составила 1,31 (1,04; 1,61) мг/мл, а во 2-й группе — 1,695 (1,3; 2,02) мг/л ($p=0,013550$). Концентрация u-CysC в 1-й группе составила 0,25 (0,17; 0,46) мг/л, а во 2-й группе — 0,94 (0,35; 7,21) мг/л ($p=0,026308$).

Средний возраст выживших пациентов был меньше, чем умерших ($p=0,0094$). Статистически значимо также различалось количество тромбоцитов ($p=0,001$) и концентрация фибриногена ($p=0,016$) в крови.

Выявили межгрупповые отличия по количеству баллов шкал CURB, $p=0,02334$, CRB-65, $p=0,032564$ и SOFA, $p=0,042042$.

Таблица 1. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика больных, *Me (Q1; Q3)*.

№	Показатели	Значения показателей			<i>U</i> -критерий Манна–Уитни	<i>p</i>
		Всего, $n=72$	1-я группа, $n=55$	2-я группа, $n=17$		
1	Возраст, лет	48 (43; 55)	47,5 (42; 51)	55 (52; 80)	$U=90$; $Z=-2,59232595$	0,009466
2	Мужчины/ женщины, n	72	46/14	6/6	—	—
3	Сроки поступления в стационар от начала заболевания, сут	7 (5; 10)	7 (5; 11)	7 (5; 8)	$U=130$; $Z=1,60968$	0,107470
4	Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, сут	10 (7; 12)	9 (7; 11)	10 (8; 12)	$U=192$; $Z=-0,06242$	0,95022
5	Продолжительность лечения в ОРИТ, сут	6 (4; 10)	6 (4; 10)	8 (6; 13)	$U=159$; $Z=-0,88422$	0,37658
6–14 Тяжесть состояния по шкалам, баллы						
6	NEWS	7 (7; 8)	7 (7; 8)	7 (7; 8)	$U=165$; $Z=-0,77392$	0,43898
7	CRB-65	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 1)	$U=116$; $Z=-2,13742$	0,032564
8	CURB	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (1; 2)	$U=110,5$; $Z=-2,26781$	0,023340
9	SMRT-CO	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4)	$U=155$; $Z=-1,18055$	0,23778
10	SMSRT-COP	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4)	$U=151$; $Z=-1,27735$	0,20147
11	PORT (PSI)	15 (0; 30)	15 (0; 30)	0 (0; 40)	$U=89,5$; $Z=-0,35807$	0,720280
12	SOFA	2 (2; 3)	2 (1,5; 3)	3 (2; 3)	$U=117$; $Z=-2,03311$	0,042042
13	qSOFA	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	$U=171,5$; $Z=1,20176$	0,22946
14	APACHE II	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (4; 6)	$U=194,5$; $Z=0,012567$	0,98997
15	Степень поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (3; 4)	$U=142,5$; $Z=0,625257$	0,531803
16	Гемоглобин, г/л	140 (133; 149)	140 (133; 149)	140 (128; 154)	$U=162,5$; $Z=-0,794389$	0,426969
17	Эритроциты, $10^{12}/л$	4,81 (4,54; 5,05)	4,81 (4,50; 5,05)	4,6 (4,56; 5,05)	$U=184$; $Z=-0,26050$	0,794473
18	Лейкоциты, $10^9/л$	9,1 (7,4; 13,6)	9,2 (7,8; 13,8)	8 (6; 10,15)	$U=129,5$; $Z=1,61261$	0,10683
19	Лимфоциты, %	9 (5; 15)	11 (4; 16)	6 (5; 9)	$U=145$; $Z=1,23033$	0,21857
20	Тромбоциты, $10^9/л$	226 (196; 296)	268 (207,8; 303)	181 (138; 202)	$U=65,5$; $Z=3,20042$	0,00137
21	Общий белок, г/л	65 (62; 71)	66 (62; 72)	64 (62; 66)	$U=152$; $Z=1,05607483$	0,29093
22	Мочевина, ммоль/л	6,3 (5; 7,5)	5,8 (4,8; 7,5)	6,7 (6,4; 7,9)	$U=147$; $Z=-1,17902195$	0,23839
23	Креатинин, мкмоль/л	89 (79; 97)	88 (77; 96)	94 (83; 99)	$U=137,5$; $Z=-1,414835$	0,157120
24	Цистатин С кровь, мг/л	1,32 (1,08; 1,63)	1,31 (1,04; 1,61)	1,695 (1,3; 2,02)	$U=95$; $Z=-2,46879$	0,013550
25	Цистатин С моча, мг/л	0,28 (0,17; 0,51)	0,25 (0,17; 0,46)	0,94 (0,35; 7,21)	$U=105$; $Z=-2,22164$	0,026308
26	СРБ, мг/л	96,9 (30,8; 145,2)	101,6 (41,3; 146,6)	89,4 (13,3; 126,7)	$U=156$; $Z=-0,95507$	0,339544
27	Фибриноген, г/л	4,3 (3,4; 6,84)	4,76 (3,5; 8)	3,79 (3,3; 4,08)	$U=98,5$; $Z=2,39513$	0,016615
28	Ферритин, мкг/л	684,5 (529,7; 712,7)	671 (422,5; 720,7)	681,7 (579,5; 689,2)	$U=94$; $Z=0,387332$	0,698510
29	Прокальцитонин, нг/мл	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	$U=162$; $Z=0,00$	1,000000
30	D-димер, мг/л	0,46 (0,28; 0,83)	0,46 (0,28; 0,83)	0,43 (0,19; 0,95)	$U=189$; $Z=0,13664$	0,89130

Примечание. СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ Кокса предикторов летального исхода*.

Отобранные показатели, мг/л	B	SE	p	Exp (B)	ДИ 95,0%	
					Нижняя граница	Верхняя граница
s-CysC	2,789	0,955	0,003	16,273	2,503	105,814
u-CysC	0,247	0,121	0,040	1,281	1,011	1,622

Примечание. * — переменные за первые 24 ч поступления в ОРИТ; B — коэффициент; SE — стандартная ошибка; Exp (B) — экспонента.

Таблица 3. ROC-анализ значимости предикторов летального исхода*.

Отобранные показатели, мг/л	AUC ROC-кривой	p	95% ДИ		Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
			Нижняя граница	Верхняя граница			
s-CysC, мг/л	0,863	0,000	0,738	0,988	1,44	80	72
u-CysC, мг/л	0,938	0,000	0,867	1,000	0,86	90	90

Примечание. * — переменные за первые 24 ч поступления в ОРИТ.

По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса, статистически значимыми предикторами летального исхода оказались s-CysC ($p=0,003$) и u-CysC ($p=0,040$) (табл. 2).

Посредством ROC-анализа определили u-CysC как наиболее значимый предиктор летального исхода с 90% чувствительностью и 90% специфичностью ($p=0,000$) (табл. 3, рисунок), что характеризует качество модели как отличное. Для s-CysC чувствительность составила 80%, а специфичность — 72% ($p=0,000$) (табл. 3, рисунок), что характеризует способность модели хорошо прогнозировать неблагоприятные исходы.

Обсуждение

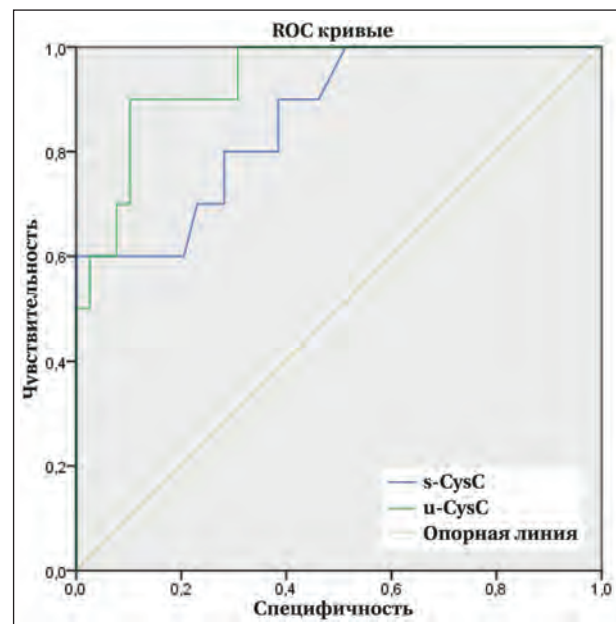
Продолжается поиск перспективных/прогрессивных лабораторных маркеров, позволяющих объективно оценить состояние больного, переносящего COVID-19, прогнозировать возможные неблагоприятные исходы (летальный исход). На наш взгляд, стоит обратить внимание на s-CysC и u-CysC как на индикаторы системного воспаления и тяжести течения COVID-19, не снижая их роли как надежного биомаркера почечного повреждения.

Вероятно, статистически значимое увеличение концентраций s-CysC и u-CysC в группе умерших больных связано с более выраженным системным воспалением и потенцированием их продукции ядродержащими клетками CysC.

Однако, исключить частичную или, в ряде случаев, полную дисфункцию канальцевой системы, нарушающую канальцевую реабсорбцию CysC в почках, пока не представляется возможным.

Отсутствие межгрупповой разницы концентраций такого распространенного маркера системного воспаления, как С-реактивный белок (СРБ) можно отчасти объяснить биологически и гормональной терапией на до-реанимационном этапе, которую проводили в 57,14% ($n=28$) случаях.

О схожих результатах сообщают авторы из Китая Y. Li и соавт. [31], приводя данные одно-



Значение AUC ROC s-CysC и u-CysC для прогнозирования неблагоприятного исхода (смерти).

центрового ретроспективного исследования прогностической ценности s-CysC у больных с тяжелым течением COVID-19. Были обследованы взрослые пациенты без сопутствующей патологии почек ($n=101$), которых разделили на две группы: выписанные ($n=64$) и умершие ($n=37$). Оказалось, что s-CysC является независимым фактором риска смерти тяжелых больных с COVID-19 (отношение шансов = 1,812, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,300–2,527, $p<0,001$). s-CysC имел площадь под кривой AUC — 0,755 для прогнозирования смерти (чувствительность 86,5%, специфичность 56,2%). Авторы пришли к выводу, что больные с s-CysC 0,80 мг/л и выше имеют больший риск смерти.

Это согласуется с данными мета-анализа A. Zinellu и соавт., 13 исследований, $n=2\ 510$), где сравнивали концентрацию s-CysC у больных, переносящих COVID-19. Авторы пришли к вы-

воду, что с повышением s-CysC нарастает тяжесть течения COVID-19 и летальность [32].

В ретроспективном когортном исследовании D. Chen и соавт. [33], охватившем 481 больных, изучали взаимосвязь концентрации s-CysC с течением COVID-19. Оказалось, что наивысшее содержание s-CysC было независимо связано с наиболее тяжелыми проявлениями системного воспаления, полиорганной недостаточностью и неблагоприятными исходами ($p < 0,05$). Аналогично, с увеличением s-CysC повышались и значения по шкалам APACHE II и SOFA ($p < 0,05$). Следует заметить, что высокая концентрация s-CysC статистически значимо коррелировала с повышением концентрации лактата, СРБ, прокальцитонина, высоким соотношением нейтрофилов/лимфоцитов, лейкоцитозом ($p < 0,05$), а также — снижением индекса оксигенации ($p < 0,05$). В заключении исследователи рекомендовали регулярный контроль s-CysC у больных с COVID-19 с целью прогнозирования течения COVID-19.

Результаты исследования S.-M. Ouyang и соавт. [34] подтверждают идею о том, что увеличение s-CysC имеет статистически значимую связь ($p < 0,05$) с риском смерти и прогрессированием течения COVID-19.

Аналогичным образом J. Wang и соавт. [35] показали, что тяжелое течение COVID-19 сочетается с увеличением показателей s-CysC, гемоглобина и снижением насыщения крови кислородом.

О сходных результатах сообщают S. Chen и соавт. [36], показывая, что s-CysC увеличивается раньше, чем SCr при нарушении функций почек у больных с COVID-19, а также обладает большей ценностью для прогноза тяжести течения заболевания.

Литература

1. Хаджиева М.Б., Грачева А.С., Ершов А.В., Чурсинова Ю.В., Степанов В.А., Авдейкина Л.С., Гребенчиков О.А., с соавт. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. [Khadzhiyeva M.B., Gracheva A.S., Ershov A.V., Chursinova Yu.V., Stepanov V.A., Avdeikina L.S., Grebenchikov O.A. et al. Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage In COVID-19. *General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 16–31. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
2. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 [Электронный ресурс/ Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---5-april-2022> (дата обращения: 26.05.2022/ Accessed May 26, 2022).
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей [Электронный ресурс]. URL: https://rosпотребнадzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=13566 (дата обращения: 08.04.2022). [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being/Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitелей I blagopoluchiyu cheloveka Electronic resource] (in Russ.)]. (Accessed April 8, 2022). https://rosпотребнадzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=13566.
4. 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; 24

Еще одно недавнее исследование Z. Yang и соавт. [37] продемонстрировало, что увеличение s-CysC потенциально связано с нарастанием площади инфильтрации на изображениях мульти-спиральной компьютерной томографии легких в течение 6 ± 1 ч до суток.

Таким образом, в ряде вышеуказанных исследований работ получены результаты, свидетельствующие об увеличении s-CysC перед прогрессированием инфильтрационных изменений в легочной ткани и развитием ОПП. Также оказалось, что концентрация s-CysC в группах умерших больных была статистически значимо выше, чем у выживших.

Заключение

Изучение динамики содержания s-CysC и u-CysC в рамках иммунопатогенеза COVID-19 является перспективным направлением и позволит оптимизировать терапию при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, а высокие концентрации s-CysC (1,44 мг/л и выше) и u-CysC (0,86 мг/л и выше) являются высоко информативными предикторами летального исхода.

Увеличение концентрации s-CysC до 1,44 мг/л и выше и u-CysC — до 0,86 мг/л и выше, ассоциировано с высокой вероятностью наступления летального исхода, поэтому их повышение при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, должно расцениваться как угрожающее состояние, которое требует раннего применения всего комплекса медикаментозных и немедикаментозных средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

- (3): 511–520. [Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney injury in severe pneumonia associated with COVID-19. *Bull Russ Mil Med Acad./ Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2022; 24 (3): 511–520. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/brmma109938.
5. Oliveira E., Parikh A., Lopez-Ruiz A., Goldberg J., Cearras M., Fernainy K., Andersen S. et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0249038. DOI: 10.1371/journal.pone.0249038. PMID: 33765049
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533
7. Ершов А.В., Сурова В.Д., Долгих В.Т., Долгих Т.И. Цитокиновый шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020; 65 (11–12): 27–37. [Ershov A.V., Surova V.D., Dolgikh V.T., Dolgikh T.I. Cytokine storm in the novel coronavirus infection and methods of its correction. *Antibiotics and Chemotherapy/Antibiotiki i Khimioterapiya* 2021; 65 (11–12): 27–37. (In Russ.)]. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-27-37.
8. Rello J., Belliato M., Dimopoulos M.-A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Jaksic V., Martin-Loeches I., Mporas I. et al. Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 Hellenic Athens International symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39 (6): 723–730. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.10.008. PMID: 33172592

9. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of chest physicians/ Society of critical care medicine. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622
10. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment for critical conditions. *Gen Reanimatol./ Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 30. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-30
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13.1 от 17.11.2021. [Temporary Guidelines «Prevention, diagnosis treatment of new coronavirus Infect (COVID-19)» Version 13.1 (11.17. 2021)/ Vremennye metodicheskie rekomendatsyi «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Versiya 13.1 (17.11.2021). (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402985106/>. Accessed April 28, 2023.
12. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Паценко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 91-97. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudryashov O.I., Chernetsov V.A., Kriukov E.V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 91-97. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
13. 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; 19 (2): 14-22. [Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. The predictive value of cystatin C for AKI in patients with COVID-19. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 14-22. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-224
14. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 87-104. [Korabelnikov D.I., Magomedaliyev M.O. Modern biomarkers of acute kidney injury. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology / FARMACOECONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya* 2023; 16 (1): 87-104. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika. 2023.171.
15. Gharaibeh K.A., Hamadah A.M., El-Zoghby Z.M., Lieske J.C., Larson T.S., Leung N. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2018; 3 (2): 337-342. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.10.012. PMID: 29725637
16. Digvijay K., Neri M., Fan W., Ricci Z., Ronco C. International survey on the management of acute kidney injury and continuous renal replacement therapies: year 2018. *Blood Purif*. 2019; 47 (1-3): 113-119. DOI: 10.1159/000493724. PMID: 30269144
17. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 22-39. [Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in current medicine. *Nephrology/Nefrologiya* (Saint-Petersburg). 2012; 16 (1): 22-39. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39.
18. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню s-CysC. Российский патент RU 2779581C2 2022 г. по МПК G01N33/68 G01N33/49 G01N33/53. *Бюллетень*. 2022; 25: 3. [Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. A method for assessing the adverse outcome of severe pneumonia associated with COVID-19 by the level of s-CysC. Russian patent RU 2 779581 C2, IPC G01N 33/68, G01N 33/49, G01N 33/53. *Bulletin*. 2022; 25: 3. (in Russ.)]. <https://patent.ru/patent/RU2779581C2>
19. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню u-CysC. Российский патент RU 2779579C2 2022 г. по МПК G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. *Бюллетень*. 2022; 25: 3. [Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. A method for assessing the adverse outcome of severe pneumonia associated with COVID-19 by the level of u-CysC. Russian patent RU2779579 C2, IPC G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. *Bulletin*. 2022; 25: 3. (in Russ.)]. <https://patent.ru/patent/RU2779579C2>
20. Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol Lett*. 2018; 196: 80-90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006. PMID: 29355583
21. Collins A.R., Grubb A. Inhibitory effects of recombinant human cystatin C on human coronaviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35 (11): 2444-2446. DOI: 10.1128/AAC.35.11.2444. PMID: 1804023
22. Collins A.R., Grubb A. Cystatin D, a natural salivary cysteine protease inhibitor, inhibits coronavirus replication at its physiologic concentration. *Oral Microbiol Immunol*. 1998; 13 (1): 59-61. DOI: 10.1111/j.1399-302X.1998.tb00753.x. PMID: 9573825
23. Clemente V., D'Arcy P., Bazzaro M. Deubiquitinating enzymes in coronaviruses and possible therapeutic opportunities for COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3492. DOI: 10.3390/ijms21103492. PMID: 32429099
24. Björck L., Grubb A., Kjellén L. Cystatin C, a human proteinase inhibitor, blocks replication of herpes simplex virus. *J Virol*. 1990; 64 (2): 941-943. DOI: 10.1128/JVI.64.2.941-943.1990. PMID: 2153254
25. Vernekar V., Velhal S., Bandiudekar A. Evaluation of cystatin C activities against HIV. *Indian J Med Res*. 2015; 141 (4): 423-430. DOI: 10.4103/0971-5916.159282. PMID: 26112843
26. Nakamura S., Hata J., Kawamukai M., Matsuda H., Ogawa M., Nakamura K., Jing H. et al. Enhanced anti-rotavirus action of human cystatin C by site-specific glycosylation in yeast. *Bioconjug Chem*. 2004; 15 (6): 1289-1296. DOI: 10.1021/bc049838s. PMID: 15546195
27. Carrasco L. Picornavirus inhibitors. *Pharmacol. Ther*. 1994; 64 (2): 215-290. DOI: 10.1016/0163-7258(94)90040-X. PMID: 7533301.
28. Murray P.T., Le Gall J.-R., Miranda D.D.R., Pinsky M.R., Tetta C. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8 (6): 519-525. DOI: 10.1097/00075198-200212000-00007. PMID: 12454536
29. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения. Электронный научный журнал*. 2019; 65 (6): 2-19. [Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Public Health. Electronic Scientific Journal/ Socialniye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya. Elektronny Nauchny Zhurnal*. 2019; 65 (6): 2-19. (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
30. Larner A.J. Effect size (Cohen's d) of cognitive screening instruments examined in pragmatic diagnostic accuracy studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014; 4 (2): 236-241. DOI: 10.1159/000363735. PMID: 25177332
31. Li Y., Yang S., Peng D., Zhu H.-M., Li B.-Y., Yang X., Sun X.-L. et al. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (20): 4726-4734. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4726. PMID: 33195640
32. Zinellu A., Mangoni A.A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022; 35 (1): 59-68. DOI: 10.1007/s40620-021-01139-2. PMID: 34390479
33. Chen D., Sun W., Li J., Wei B., Liu W., Wang X., Song F. et al. Serum cystatin C and coronavirus disease 2019: a potential inflammatory biomarker in predicting critical illness and mortality for adult patients. *Mediators Inflamm*. 2020; 3764515. DOI: 10.1155/2020/3764515. PMID: 33061826
34. Ouyang S.-M., Zhu H.-Q., Xie Y.-N., Zou Z.-S., Zuo H.-M., Rao Y.-W., Liu X.-Y. et al. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 952. DOI: 10.1186/s12879-020-05678-0. PMID: 33308159
35. Wang J., Guo S., Zhang Y., Gao K., Zuo J., Tan N., Du K. et al. Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: a retrospective study in China. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0244125. DOI: 10.1371/journal.pone.0244125 PMID: 33332437
36. Chen S., Li J., Liu Z., Chen D., Zhou L., Hu D., Li M. et al. Comparing the value of cystatin C and serum creatinine for evaluating the renal function and predicting the prognosis of COVID-19 patients. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 587816. DOI: 10.3389/fphar.2021.587816. PMID: 33828483
37. Yang Z., Shi J., He Z., Lü Y., Xu Q., Ye C., Chen S. et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (7): 6037-6048. DOI: 10.18632/aging.102999. PMID: 32275643

Поступила 07.07.2022
Принята в печать 06.05.2023