

Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19

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

¹ 1586 Военный клинический госпиталь Минобороны России, Россия

² Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза,
Россия, 123056, г. Москва, 2-я Брестская ул., д. 5

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

Для цитирования: М.О. Магомедалиев, Д.И. Корабельников, С.Е. Хорошилов. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 14–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2243> [На русск. и англ.]

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

Резюме

Цель работы — исследовать прогностическое значение концентрации цистатина-С в сыворотке крови и моче для верификации острого повреждения почек (ОПП) у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы. Провели обсервационное проспективное исследование с включением 117 больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многофункционального медицинского центра 1586 Военного клинического госпиталя Минобороны России в 2020–2022 гг. Рутинные лабораторные и инструментальные исследования выполняли, согласно общепринятым протоколам. Концентрации s-CysC и u-CysC определяли иммунотурбидиметрическим методом.

Результаты. ОПП верифицировали у 17,9% больных, дисфункцию почек без развития ОПП — у 18,3% больных. Концентрации s-CysC и u-CysC в группе больных с развитием в процессе лечения ОПП были статистически значимо больше по сравнению с группой больных без развития ОПП, за исключением дня госпитализации в ОРИТ. Концентрации s-CysC за 1-е сут до развития ОПП T (-1) и за 2-е сут до развития ОПП T (-2) являлись независимыми факторами возникновения ОПП при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19: ОШ 5,37, χ^2 Вальда 5,534 (ДИ: 1,324; 21,788); $p=0,019$ и ОШ 3,225, χ^2 Вальда 4,121 (ДИ: 1,041; 9,989); $p=0,042$, соответственно. s-CysC T (-2) служил информативным, а s-CysC T (-1) — высокоинформативным предиктором развития ОПП при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных COVID-19: ROC AUC 0,853 (95% ДИ, 0,74–0,966), $p<0,001$, с чувствительностью 90%, специфичностью 73%, при пороговом значении 1,67 мг/л и ROC AUC 0,905 (95% ДИ, 0,837–0,973), $p<0,001$, чувствительностью 90%, специфичностью 73%, при пороговом значении 1,69 мг/л, соответственно. Концентрация s-CysC увеличивалась за 3 дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr. Концентрация u-CysC не являлась предиктором ОПП. С возрастом вероятность нарушения функций почек увеличивалась ($p<0,001$).

Заключение. CysC является статистически значимым предиктором развития ОПП: концентрации s-CysC увеличивались за три дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr у больных с пневмониями тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19. u-CysC не являлся статистически значимым предиктором развития ОПП, хотя концентрации u-CysC за три, два, один и в день развития ОПП в группе больных с ОПП были статистически значимо выше.

Ключевые слова: острое повреждение почек; ОПП; цистатин С; s-CysC; u-CysC; COVID-19; пневмония

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

The Predictive Value of Cystatin C for AKI in Patients with COVID-19

Magomedali O. Magomedaliev¹, Daniil I. Korabelnikov^{1,2}, Sergey E. Khoroshilov³

¹ Military Clinical Hospital 1586, Ministry of Defense of Russia, Russia

² Haass Moscow Medical and Social Institute,
5 Brestskaya 2nd Str., 123056 Moscow, Russia

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

Summary

Objective. To evaluate a potential of cystatin C blood concentration to predict acute kidney injury (AKI) in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with a COVID-19.

Materials and methods. An observational prospective study of 117 patients with severe and extremely severe pneumonia associated with a COVID-19 in an ICU setting was conducted in 2020–2022 (site: multifunctional Medical Center, 1586 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Moscow Region, Russia). Routine laboratory tests and instrumental examinations were performed according to generally accepted protocols. Cystatin C concentrations in blood (s-CysC) and urine (u-CysC) were measured by immunoturbidimetric method.

Results. AKI was diagnosed in 21 (17.9%) patients, kidney dysfunction without AKI was found in 22 (18.8%) patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19. s-CysC and u-CysC levels in the group of patients with AKI were statistically significantly higher compared to the levels in the group of patients without AKI. The levels of s-CysC obtained within Day 1 — T (-1), and Day 2 — T (-2) prior to AKI onset turned out to be the independent factors for AKI development in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19: OR 5.37, Wald chi-square 5.534 (CI: 1.324; 21.788); $P=0.019$ and OR 3.225, Wald chi-square 4.121 (CI: 1.041; 9.989); $P=0.042$, respectively. s-CysC T (-2) value is informative, and s-CysC T (-1) is a highly informative predictor of AKI development in severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19: ROC AUC 0.853 (95% CI, 0.74–0.966), $P<0.001$ with 90% sensitivity and 73% specificity at a cut-off of 1.67 mg/L, and ROC AUC 0.905 (95% CI, 0.837–0.973), $P<0.001$ with 90% sensitivity and 73% specificity at a cut-off of 1.69 mg/l, respectively. Serum CysC levels started increasing 3 days prior to AKI onset, outpacing the increase of SCr levels. The u-CysC levels were not predictive of AKI development. Impaired renal function probability was increasing with patients' age ($P<0.0001$).

Conclusions. Serum CysC seems to be a statistically significant predictor of AKI. s-CysC levels started increasing 3 days prior to AKI onset, surpassing the increase of SCr levels in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19. Urine CysC did not achieve statistical significance as a predictor for AKI, although u-CysC concentrations were significantly higher on days 3, 2, 1 prior to AKI onset and on the day of AKI onset in the group of patients with AKI.

Keywords: acute kidney injury; AKI; cystatin C; s-CysC; u-CysC; COVID-19; pneumonia development

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

Funding and Support. The study was performed without external funding.

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

Введение

COVID-19 — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) [1]. Первая вспышка COVID-19 была зарегистрирована в конце 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) [2]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, по состоянию на 10 июня 2022 г. во всем мире было зарегистрировано более 532 201 219 случаев заболевания и 6 305 358 случаев смерти от COVID-19 [3].

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 в организм человека являются эпителий верхних отделов дыхательных путей [4], желудка и кишечника [5]. Около 81% людей переносят COVID-19 в легкой, 14% — в тяжелой, а 5% — в крайне тяжелой форме [6].

В связи тяжестью состояния, около 10,2% больных с COVID-19 лечатся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [7].

По данным X. Li и соавт., у 11% больных, получающих терапию в стационарных условиях, на фоне дыхательной недостаточности развивается полиорганная недостаточность [8], в том числе острое повреждение почек (ОПП) с формированием синдрома взаимного отягощения (легкие–почки) [9].

Механизмы взаимного отягощения острой дыхательной и почечной недостаточности могут утяжелить состояние больного, значительно снижая эффективность лечения и ухудшая исход заболевания [10].

Клинические проявления почечной дисфункции варьируют от изолированной протеинурии 43,9%, гематурии 26,7% [11] до ОПП с потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ). При появлении почечной дисфункции госпитальная летальность увеличивается с 13,2% при нормальном уровне креатинина крови до 33,7% в случаях с любым его превышением [12]. По данным исследователей из США S. Richardson и соавт., у 5700 больных, госпитализированных с COVID-19, ОПП, требующая ЗПТ, диагностировалось в 3,2% случаях, а среди больных, получающих терапию ОРИТ, в 22% случаях [13]. Отмечен также больший процент развития ОПП у больных с исходно повышенным сывороточным креатинином (SCr) по сравнению с частотой развития ОПП у больных с исходно физиологическим уровнем SCr [11].

Китайскими исследователями Y. Cheng и соавт. ОПП диагностировано у 5,1% из 701 госпитализированных больных с COVID-19 [11].

О сходной встречаемости ОПП при COVID-19 сообщают другие исследователи С. Yildirim и соавт., приводя данные о верификации ОПП у 4,9% больных с COVID-19 (17 случаев из 348) [14].

Значительно большая частота развития ОПП была описана при ретроспективном исследовании В. Diaо и соавт., где ОПП наблюдалось в 27,06% случаях (у 23 из 85 больных). Анализ зависимостей факторов в группах больных с ОПП показал, что распространенность ОПП среди больных связана с возрастом (≥ 60 –65 — 22%, < 60 — 24,19%, $p<0,001$); сопутствующими

заболеваниями (при наличии — 69,57%, при отсутствии — 11,29%, $p < 0,001$); гипертонической болезнью (при наличии — 39,13%, при отсутствии — 2,90%, $p = 0,0007$); ишемической болезнью сердца (при наличии — 21,74%, при отсутствии — 4,84%, $p = 0,018$) [15].

В мета-анализе Y.-T. Chen и соавт., включившим 20 исследовательских работ (Китай, Италия, Великобритания, США), среди 6945 больных с COVID-19 было выявлено, что ОПП встречается в 8,9% случаев (95% ДИ, 4,6–14,5) [16].

В настоящее время имеется необходимость определения надежного высокочувствительного и специфичного биомаркера для прогноза и ранней диагностики ОПП.

Анализ доступной нам литературы показал, что CysC — надежный диагностико-прогностический биомаркер ОПП, концентрация которого прямо коррелирует со степенью повреждения почек [17]. Известно, что, чем больше страдает функция почек, тем больше возрастает концентрация цистатина-С в крови (s-CysC) и в моче (u-CysC) [18,19].

Литературные данные свидетельствуют как об опережающем повышении s-CysC при развитии ОПП, так и более раннем снижении его концентрации по сравнению с SCr при купировании ОПП при лечении ($p < 0,001$) [20].

CysC — полипептид, блокирующий разрушение внеклеточного белкового матрикса путем ингибирования цистеиновых протеаз. Продуцируется ядродержащими клетками, не попадая в системный кровоток, на 99% метаболизируется в почках [21], а оставшееся незначительное его количество в неизменном виде удаляется из организма с мочой [22].

Указанная кинетика дает право считать CysC практически идеальным эндогенным биомаркером, позволяющим по своим характеристикам объективно оценивать функциональное состояние почек [23].

Цель работы — исследовать прогностическое значение концентрации цистатина С в сыворотке крови и моче для верификации острого повреждения почек у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

Материал и методы

Провели наблюдательное исследование с включением больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходивших лечение в 2020–2022 гг. в ОРИТ многофункционального медицинского центра 1586 Военного клинического госпиталя Минобороны России (1586 ВКГ). В исследование включили 117 больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, 75 мужчин и 42 женщины.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
- подтвержденный диагноз COVID-19: обнаружение в мазках со слизистой носо- и ротоглотки нуклеиновых кислот методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или наличие в крови антител, обнаруженных иммуноферментным анализом; характерная клиничко-лабораторная картина, повреждение легких, подтвержденное компьютерной томографией;
- признаки тяжелой пневмонии: наличие хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: диспноэ ($ЧДД > 30/мин$), $SpO_2 \leq 93\%$, 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.), олиго- или анурия, характерная для вирусного повреждения картина при компьютерной томографии (КТ 3–4), лактат артериальной крови > 2 ммоль/л, два и более баллов по шкале qSOFA, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки, в том числе высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких, септический шок, полиорганная недостаточность.

Критерии исключения:

- хроническая болезнь почек или подозрение на нее;
- протеинурия и гематурия в течение 3 предыдущих месяцев;
- трансплантация почки в анамнезе;
- ятрогенное осложнение (пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс, аспирационная пневмония, аллергические реакции на медикаменты).

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

По результатам выполненных исследований больных разделили на две группы: 1 группа ($n=96$) — больные без ОПП; 2 группа ($n=21$) — больные с развитием ОПП.

Клиничко-лабораторную и инструментальную характеристику групп представили в табл. 1.

Исследование проводили с одобрения локального этического комитета при Московском медико-социальном институте им. Ф. П. Гааза, в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP; *англ.* good clinical practice) и национальными нормами оказания медицинской помощи, с обеспечением безопасности и благополучия участников исследования, которые находились под защитой этических принципов, сформулированных Всемирной медицинской ассоциацией (Хельсинкская декларация), при соблюдении действующего законодательства РФ.

Методы лабораторных исследований. Все инструментальные и лабораторные исследования выполняли на базе 1586 ВКГ, согласно существующим

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика больных.

Показатели	Значения показателей в группах				
	Всего больных, <i>n</i> =117	без ОПП, <i>n</i> =96	с ОПП, <i>n</i> =21	<i>U</i> -критерий Манна-Уитни	<i>p</i>
Возраст, лет	49 (43; 62)	47,5 (41; 55)	65 (58; 71)	<i>U</i> =157,5, <i>Z</i> =3,755	0,0002
Мужчины/ женщины, <i>n/n</i>	75/42	66/30	9/12	—	—
Летальность, <i>n</i> (%)	26 (22,2)	15 (15,62)	11 (52,4)	—	—
Тяжесть состояния больных по шкале NEWS, баллы, <i>max</i>	10 (8; 11)	9 (8; 11)	12,5 (10; 13)	<i>U</i> =202,5, <i>Z</i> =-3,219	0,001
Мочевина, ммоль/л, <i>max</i>	8,55 (6,7; 12,1)	7,7 (6,6; 10,4)	17,25 (11,6; 20,2)	<i>U</i> =103, <i>Z</i> =-4,486	0,00001
Креатинин, мкмоль/л, <i>max</i>	104 (94; 129)	99,5 (94; 104)	174,5 (156; 309)	<i>U</i> =15, <i>Z</i> =-5,632	<0,001
С-реактивный белок, мг/л, <i>max</i>	134,25 (62; 1759)	118,1 (58,65; 166,1)	173,8 (63,1; 203,5)	<i>U</i> =303, <i>Z</i> =-1,881	0,0599
Ферритин, мкг/л, <i>max</i>	560,9 (102; 708,3)	596,35 (102; 711)	102 (102; 579,5)	<i>U</i> =298, <i>Z</i> =1,971	0,0486
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,05 (5,76; 8,92)	6,65 (5,38; 8,41)	8,45 (6,95; 10,7)	<i>U</i> =285,5, <i>Z</i> =-1,983	0,0473
Лимфоциты, %, <i>min</i>	3,5 (2; 7)	4 (2; 8)	2,5 (1; 4)	<i>U</i> =344,5, <i>Z</i> =1,352	0,1763
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	165 (120; 220)	178 (147; 224)	99 (51; 123)	<i>U</i> =168,5, <i>Z</i> =3,231	0,0012
D-димер, мг/л, <i>max</i>	2,19 (0,66; 7,67)	1,55 (0,61; 4,53)	9,995 (2,78; 10)	<i>U</i> =229,5, <i>Z</i> =-2,841	0,0045

Примечание. Строки 1, 4–12 — результаты представили в виде *Me* (*Q1*; *Q3*); *max* — максимальное значение за все дни нахождения; *min* — минимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

стандартам и протоколам, а полученные результаты документировали проспективно от момента госпитализации пациентов в ОРИТ до их выписки из госпиталя. Образцы венозной крови и мочи собирали одновременно в течение первых 24 ч поступления в ОРИТ, в последующем один раз в сутки с 06 ч 00 мин до 07 ч 00 мин, и в течение 10–20 мин доставляли в лабораторию. В ряде случаев образцы замораживали при минус 20°C и по мере накопления доставляли в лабораторию с последующим однократным размораживанием.

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.

Для обозначения этапов исследования использовали следующие сокращения: T (-3) — за трое сут до развития ОПП; T (-2) — за двое сут до развития ОПП; T (-1) — за 1 сут до развития ОПП; T (0) — в день развития ОПП; T — за первые сут госпитализации в ОРИТ.

Статистический анализ. Первично клинико-лабораторные данные оценивали с последующим определением межгрупповой разницы. 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 прогнозирования вероятности возникновения ОПП по множественным значениям s-CysC и u-CysC использовали логистическую регрессию. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования ОПП с определением чувствительности и специфичности определяли с помощью ROC кривой. Статистические показатели описывали следующим образом: медиана (*Me*), интерквартильный размах - первый квартиль (*Q1*) и третий квартиль (*Q3*).

Расчетную мощность выборки определяли по методу (формуле) P. Peduzzi и соавт. (1996), предназначенному для определения минимального объема выборки при логистических регрессиях [24], который составил 55 больных. С учетом того, что расчетный объем выборки составил менее 100 больных, согласно методу J. Scott Long [25] мощность выборки увеличили.

Статистически значимыми считали различия при *p*<0,05.

Результаты

Из 117 больных, включенных в исследование, у 17,9% (*n*=21) диагностировали ОПП, согласно критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), из них: первой стадии у 10, второй стадии — 4, третьей стадии — 7 больных.

Увеличение SCr наблюдали во всех случаях, при этом объем мочи уменьшался только у троих больных. Дисфункцию почек (увеличение SCr выше нормы, но не достигавшее диагностических критериев KDIGO) наблюдали в 18,8% (*n*=22) случаях, что позволяет говорить о том, что функция почек нарушалась суммарно как минимум у 36,8% (*n*=43) пациентов. ЗПТ проводили четырем больным, во всех случаях — сеансы продленной вено-венозной гемодиализации.

Умерло 22,2% больных (*n*=26), из них из группы с ОПП умерло 52,4% (*n*=11), а в группе без ОПП — 15,62% (*n*=15) (критерий χ^2 — 13,468, *p*<0,001).

Непосредственными причинами смерти являлись: острая дыхательная недостаточность — в 19, сепсис — в 2, сердечная недостаточность — в 5 случаях.

Концентрацию CysC в группах представили в табл. 2. Анализ показал статистически значи-

Таблица 2. Межгрупповая разница по CysC, Me (Q1; Q3).

Время измерения CysC	Концентрация CysC, мг/л			U-критерий Манна-Уитни	p
	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	0,0270
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	0,0002
T (-3)	1,55 (1,26; 1,7), n=73		1,705 (1,58; 1,91), n=15	U=171,5, Z=-2,294	0,0218
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	0,0030
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	0,1299
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	0,0396
T (-1)	0,45 (0,19; 1,75)		1,2 (0,6; 3,27)	U=175,5, Z=2,636	0,0084
T (-2)	0,42 (0,18; 1,73)		1,315 (0,63; 2,7)	U=214, Z=1,668	0,0452
T (-3)	0,42 (0,19; 1,54)		1,2 (0,57; 1,5)	U=159, Z=2,156	0,0311

Примечание. Для табл. 2–4: T — за первые сут госпитализации в ОРИТ; T (0) — день развития ОПП; T (-1) — за первые сут до развития ОПП; T (-2) — за двое сут до развития ОПП; T (-3) — за трое суток до развития ОПП; max — максимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

мую межгрупповую разницу по s-CysC: T ($p=0,0270$), T (0) ($p<0,001$), T (-1) ($p<0,001$), T (-2) ($p=0,0002$), T (-3) ($p=0,0218$).

Наблюдали также статистически значимую межгрупповую разницу концентраций u-CysC, за исключением первых суток госпитализации в ОРИТ: T ($p=0,1299$), T (0) ($p=0,0396$), T (-1) ($p=0,0084$), T (-2) ($p=0,0452$), T (-3) ($p=0,0311$).

У больных контрольной группы (без развившегося ОПП) цистатин-С оценивали не ежедневно, а каждые 48–72 ч, и, как следствие, для расчета межгрупповой разницы, логистической регрессии и ROC-анализа использовали максимальные концентрации цистатина-С за все дни нахождения в ОРИТ.

Результаты регрессионного анализа (табл. 3) показали статистически значимую связь между концентрацией s-CysC в день развития ОПП (s-CysC, T (0) мг/л: B=2,175; χ^2 Вальда = 8,184; экспонента = 8,805 (95% ДИ: 1,984; 39,081); $p=0,004$), за день (s-CysC, T (-1) мг/л: B=1,681; χ^2 Вальда = 5,534; ОШ 5,37; (95%, ДИ: 1,324; 21,788); $p=0,019$) и два дня (s-CysC, T (-2) мг/л: B=1,171; χ^2 Вальда = 4,121; ОШ 3,225; (95%, ДИ: 1,041; 9,989); $p=0,042$), а также отсутствие значимой связи между u-CysC и развитием ОПП.

Прогностически значимыми моделями оказались s-CysC, T (0), s-CysC, T (-1) и s-CysC, T (-2), и для оценки их качества провели ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой и

Таблица 3. Логистическая регрессия для прогнозирования развития ОПП у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

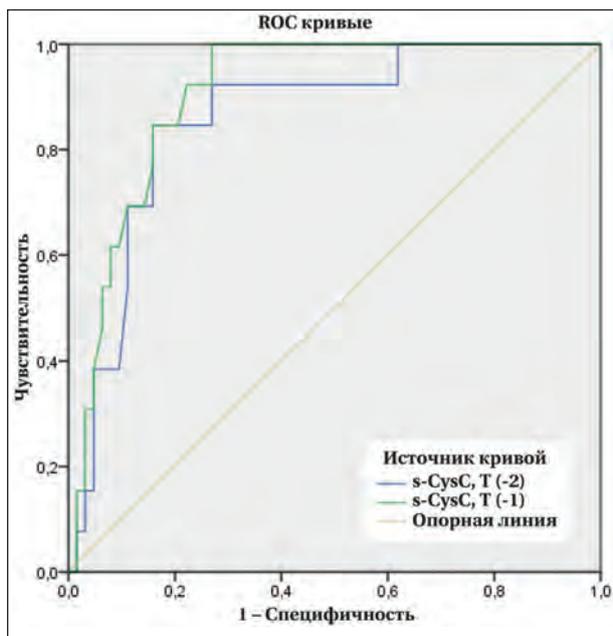
Время измерения CysC	B	SE	χ^2 Вальда	p	ОШ	ДИ 95,0%	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Кровь							
T	1,238	0,852	2,109	0,146	3,448	0,649	18,327
T (0)	2,175	0,76	8,184	0,004	8,805	1,984	39,081
T (-1)	1,681	0,715	5,534	0,019	5,37	1,324	21,788
T (-2)	1,171	0,577	4,121	0,042	3,225	1,041	9,989
T (-3)	0,585	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. B — коэффициент; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. ROC-анализ прогноза развития ОПП у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

Время измерения CysC	AUC ROC-кривой	p	SE	ДИ 95,0%		Пороговое значение CysC, 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. B — коэффициент; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.



Значение AUC ROC s-CysC T (-2), s-CysC T (-1) для прогноза развития ОПП.

оптимального порогового значения CysC для прогноза развития ОПП (табл. 4): (s-CysC, мг/л, T (0) ROC AUC 0,936 (95% ДИ, 0,883–0,99; $p < 0,001$), чувствительность 92%, специфичность 84%; s-CysC, пороговое значение 1,79 мг/л, T (-1) ROC AUC 0,905 (95% ДИ, 0,837–0,973; $p < 0,001$), чувствительность 92%, специфичность 78%; -CysC, пороговое значение 1,69 мг/л, T (-2) ROC AUC 0,853 (95% ДИ, 0,74–0,966; $p < 0,001$), чувствительность 90%, специфичность 73%; CysC, мг/л, пороговое значение 1,79 мг/л (рис.).

Обсуждение

Продолжается поиск перспективных лабораторных маркеров, позволяющих объективно оценить состояние больных, переносящих COVID-19, прогнозировать возможные осложнения, в том числе и ОПП.

Опубликованы результаты исследований, показывающие увеличение концентрации s-CysC перед развитием ОПП и прогрессированием инфльтрационных изменений в легочной ткани при COVID-19. Сообщалось также, что концентрация s-CysC у умерших больных была больше.

В представленном исследовании функция почек нарушалась у 36,8% ($n=43$) больных. ОПП развилось в 17,9% ($n=21$) случаев, а дисфункция почек без прогрессирования до ОПП — в 18,3% ($n=22$), что свидетельствует о значительной распространенности повреждения почек.

Частота повреждения почек при COVID-19 разнится в широком диапазоне от 0,5 до 36,6% [26] и может зависеть от клинических проявлений COVID-19, прямого токсического

действия вируса, гипоксии, развития шока [27]. Сообщалось о выявлении протеинурии у 43,9% и гематурии у 26,7% больных COVID-19 [11].

Исследовательский коллектив из США S. Richardson и соавт., проанализировав исходы лечения 5700 больных, получавших терапию в стационарных условиях по поводу COVID-19, сообщил, что ЗПТ проводилось у 3,2% ($n=81$) больных в коечных отделениях и у 22% больных в ОРИТ [13].

При мета-анализе S. A. Silver и соавт., выполненном на основе баз данных MEDLINE, Embase и Cochrane, были изучены 54 исследовательские работы, включавшие 30 639 больных, из которых на предмет потребности в ЗПТ анализировали в 48 исследованиях 27525 пациентов, получавших терапию в стационарных условиях по поводу COVID-19. Общая распространенность ОПП составила 28% (95% ДИ, 22–34%; $I^2=99\%$), ЗПТ проводилось 9% больных (95% ДИ, 7–11%; $I^2=97$). У больных, получавших терапию в ОРИТ, ОПП встречалось у 46% (95% ДИ, 35–57%; $I^2=99\%$) случаев, и у 19% больных (95% ДИ, 15–22%; $I^2=88\%$) была инициирована ЗПТ [28].

В ретроспективном исследовании M. Kanbay и соавт., ОПП у больных ($n=770$), госпитализированных с COVID-19, было верифицировано в 11,9% ($n=92$) случаев. Также было выявлено, что продолжительность лечения в ОРИТ (16 дней против 9,9 дней, $p < 0,001$), частота госпитализации в ОРИТ (63 против 20,7%, $p < 0,001$), развития цитокинового шторма (25,9 против 14%, $p=0,009$), и летальность (47,2 против 4,7%, $p < 0,001$) в группе с ОПП были статистически значимо больше.

В этом же исследовании обобщили данные по лечению взрослых больных ($n=100$) с тяжелым течением COVID-19, получавших терапию в условиях ОРИТ. ОПП (по критериям KDIGO) было диагностировано у 81% больных ($n=81$), в том числе, у 44, 10 и 27 больных — ОПП 1-, 2- и 3-ей стадий, соответственно [29].

L. Chanet и соавт. обнаружили, что из 3993 госпитализированных больных по поводу COVID-19 ОПП возникло у 46% больных ($n=1835$), у которых в 19% ($n=347$) случаях проводилась ЗПТ. 1-ю стадию ОПП регистрировали у 39%, 2-ю стадию у 19%, 3-ю стадию — у 42% больных. В ОРИТ поступило 24% больных ($n=976$), из них в 76% случаев ($n=754$) было диагностировано ОПП. У 84% из 435 больных с ОПП был обнаружен белок в моче, у 81% — выявлена гематурия и у 60% — лейкоцитурия. В группе с ОПП летальность составила 50%, в группе без ОПП — 8% (aOR 9,2; 95% ДИ, 7,5–11,3). К моменту выписки из стационара у 35% больных из группы ОПП не восстановилась функция почек [30].

M. Fisher и соавт. в ретроспективном observationalном исследовании изучали распро-

страненность ОПП у больных с COVID-19. Из 3345 пациентов у 56,9% ($n=1903$) развилось ОПП. Независимыми факторами риска развития ОПП оказались мужской пол, негроидная раса и возраст старше 50 лет [31].

Возможно, что сравнительно меньшую частоту развития ОПП при COVID-19 (18,3%) у наблюдаемых нами больных можно объяснить тем, что инфекционный центр с ОРВИ расположены в новом здании, что во многом определяет редкость внутрибольничной инфекции.

Общая летальность больных с ОПП составила 22,2% ($n=26$), и она оказалась статистически значимо больше в группе с ОПП 52,4% ($n=11$) по сравнению с группой без ОПП 15,62% ($n=15$) (критерий $\chi^2=13,468$, $p<0,001$), что позволяет говорить о неблагоприятном влиянии ОПП на летальность.

G. Pei и соавт. в ретроспективном одноцентровом исследовании продемонстрировали, что частота развития ОПП (по критериям KDIGO) в когорте госпитализированных больных составляет 4,7% (22 из 467 больных). В то же время, протеинурия отмечалась у 65,8%, гематурия у 41,7%, что говорит о высокой частоте повреждения почек у больных, переносящих COVID-19. Такие больные имели более высокую летальность при сравнении с больными без признаков повреждения почек 11,2% (28 из 251) и 1,2% (1 из 82), соответственно [32].

Выявленная межгрупповая разница концентраций s-CysC: Т ($p=0,0270$), Т (0) ($p<0,001$), Т (-1) ($p<0,001$), Т (-2) ($p=0,0002$), Т (-3) ($p=0,0218$) и по u-CysC: Т ($p=0,1299$), Т (0) u-max ($p=0,0396$), Т (-1) u-max ($p=0,0083$), u-max ($p=0,0452$), Т (-3) u-max ($p=0,0310$) может быть объяснена не только нарушением фильтрации и реабсорбции мочи или же метаболизма CysC. Определенную роль в увеличении концентрации CysC при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, может играть гиперпродукция CysC на фоне выраженного системного воспаления.

Анализ связи s-CysC с развитием ОПП показал, что концентрация s-CysC за 2 дня (ОШ 3,225, χ^2 Вальда 4,121 (ДИ: 1,041; 9,989); $p=0,042$) и за 1 день (ОШ 5,37, χ^2 Вальда 5,534 (ДИ: 1,324; 21,788); $p=0,019$) до развития ОПП является статистически значимым предиктором развития ОПП. Концентрация s-CysC начинала увеличиваться уже за три дня до развития ОПП (межгрупповая разница, $p=0,021753$), опережая увеличение концентрации SCr, что доказывает состоятельность этих моделей для прогноза развития ОПП.

Анализ изменений u-CysC продемонстрировал, что он не является статистически значимым предиктором развития ОПП.

В доступных зарубежных и отечественных наукометрических базах работ, изучающих динамику u-CysC при COVID-19, нам подобных данных найти не удалось.

ROC-анализ (табл. 5) значимых предикторов развития ОПП продемонстрировал, что модель s-CysC Т (-1) прогнозирует развитие ОПП отлично (ROC AUC 0,905 (95% ДИ, 0,837–0,973), $p<0,001$), а модель s-CysC Т (-2) хорошо (ROC AUC 0,853 (95% ДИ, 0,74–0,966), $p<0,001$) при пороговых значениях 1,69 мг/л и 1,67 мг/л, соответственно.

В одноцентровом обсервационном ретроспективном исследовании С. Yildirim и соавт. в 2021 г. оценивали диагностико-прогностическую ценность s-CysC для контроля ОПП, индуцированного COVID-19. У 348 пациентов с COVID-19 в 17 (4,9%) случаях развилось ОПП (в т. ч. 1-я стадия в 1,3% ($n=4$), 2-я стадия в 9,0% ($n=3$), 3-я стадия в 76,9% ($n=10$) случаев). ROC-анализ продемонстрировал возможность использования s-CysC для прогноза COVID-19 индуцированного ОПП (AUC 0,96 (0,90–1,0), чувствительность 90,0 (55,5–99,75), специфичность 88,5 (84,6–91,7) [14].

N. Pode Shakked и соавт. в 2022 г. опубликовали работу, аналогичным образом свидетельствующую, что s-CysC является отличным предиктором COVID-19 ассоциированного ОПП (ROC AUC 0,87) и потребности в ЗПТ (ROC AUC 0,95). Наблюдалось 52 больных с COVID-19, получавших терапию в отделении неотложной помощи Медицинского центра Университета Цинциннати (США). У 42,3% ($n=22$) из них развился ОПП, 36,4% (8 из 22) нуждались в ЗПТ [33].

Это согласуется с данными другого исследования S. Chen и соавт. показывающего, что концентрация 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 [34].

Прямая корреляционная связь между уровнем s-CysC и тяжестью течения COVID-19 была подтверждена и в нашем исследовании: было продемонстрировано, что s-CysC и u-CysC обладают высокой прогностической значимостью для развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмониях, ассоциированных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Увеличение s-CysC (1,44 мг/л и выше) и u-CysC (0,86 мг/л и выше) было ассоциировано с летальным исходом [35, 36].

K. Ramos-Santoset и соавт. подтверждают связь между повышением s-CysC и развитием ОПП. Так, в группе с ОПП концентрация s-CysC была выше по сравнению с группой без ОПП ($p=0,001$) и увеличивалась раньше, чем SCr. При увеличении s-CysC выше 0,84 нг/мл риск раз-

вития ОПП повышался в 23 раза (ОШ, 23,7, 95% ДИ, 2,59–217,00, $p=0,005$) [35].

Заключение

s-CysC является статистически значимым предиктором развития ОПП: концентрация s-CysC начинает увеличиваться за 3 дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. u-CysC имеет лишь умеренное относительное значение для прогнозирования развития ОПП.

Применение биомаркера ОПП нового поколения s-CysC при лечении больных с COVID-19 позволит, вероятно, верифицировать нарушение функций почек на ранних этапах развития, что

даст возможность предупредить развитие острого почечного повреждения путем коррекции проводимой терапии и, в том числе, инициирования предупредительной нефропротекции.

Вклад авторов. М. О. Магомедалиев — идея и дизайн; обзор публикаций по теме; анализ данных; статистическая обработка материала, обсуждение результатов, обсуждение формата статьи; написание текста рукописи; оформление иллюстративного материала; Д. И. Корабельников — идея и дизайн; обзор публикаций по теме; анализ данных; обсуждение результатов, обсуждение формата статьи; написание текста рукописи; перевод на английский язык; научное редактирование текста; С. Е. Хорошилов — идея; обсуждение результатов.

Литература

- United Nations. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed: 26.05.2022).
- Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (9): 1018–1019. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30641-1. PMID: 32860762.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed: 12.06.2022).
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2021; 97 (1147): 312–320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577. PMID: 32978337.
- Galanopoulos M., Gkeros E, Doukatas A., Karianakis G., Pontas C, Tsoukalas N., Viazis N. et al. COVID-19 pandemic: pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020; 26 (31): 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579. PMID: 32884218.
- 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 (in Chinese)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41 (2): 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
- Oliveira E., Parikh A., Lopez-Ruiz A., Carrilo M., Goldberg J., Cearras M., Fernainy K. 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.
- Li X., Wang L., Yan S., Yang F, Xiang L., Zhu J., Shen B. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 128–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053. PMID: 32251805.
- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782. DOI: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
- Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при пневмонии. *Российский медико-социальный журнал.* 2019; 1 (1): 59–73. [Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney injury in pneumonia. *Russian Medical and Social Journal/ Rossiyskiy Mediko-Sotsialniy Zhurnal.* 2019; 1 (1): 59–73. (in Russ.).]
- Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005. PMID: 32247631.
- Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (7): 738–742. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30229-0. PMID: 32416769.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. PMID: 32320003.
- Yildirim C., Ozger H.S., Yasar E., Tombul N., Gulbahar O., Yildiz M., Bozdayi G. et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology (Carlton).* 2021; 26 (6): 513–521. DOI: 10.1111/nep.13856. PMID: 33502771.
- Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1. PMID: 33947851.
- Chen Y.-T., Shao S.-C., Hsu C.-K., Wu I.-W., Hung M.-J., Chen Y.-C. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24 (2): 346. DOI: 10.1186/s13054-020-03009-y. PMID: 32546191.
- Bagshaw S.M., Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16 (6): 533–539. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32833e8412. PMID: 20736828.
- Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40 (2): 221–226. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34487. PMID: 12148093.
- Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: Biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci.* 2008; 13: 5406. DOI: 10.2741/3089. PMID: 18508595.
- Gharraibeh 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.
- Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of puman cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004; 41 (5–6): 467–550. DOI: 10.1080/10408360490504934. PMID: 15603510.
- Levey A., Inker L. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102 (3): 405–419. DOI: 10.1002/cpt.729. PMID: 28474735.
- 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.
24. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford T.R., Feinstein A.R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49 (12): 1373–1379. DOI 10.1016/s0895-4356 (96)00236-3. PMID: 8970487.
 25. Long J.S. Regression models for categorical and limited dependent variables. *SAGE Publish*. Indiana University. 1997; (7): 328. <https://us.sagepub.com/en-us/nam/regression-models-for-categorical-and-limited-dependent-variables/book6071>.
 26. Qian J.-Y., Wang B., Lv L.-L., Liu B.-C. Pathogenesis of acute kidney injury in coronavirus disease 2019. *Front Physiol*. 2021; 12: 586589. DOI: 10.3389/fphys.2021.586589. PMID: 33679428.
 27. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
 28. Silver S.A., Beaubien-Souligny W. Shah P.S., Harel S., Blum D., Kishibe T., Meraz-Munoz A. et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*. 2021; 3 (1): 83–98.e1. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008. PMID: 33319190.
 29. Kanbay M. Medetalibeyoglu A., Kanbay A., Cevik E., Tanriover C., Baygul A., Şenkal N. et al. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54 (5): 1097–1104. DOI: 10.1007/s11255-021-02972-x. PMID: 34410587.
 30. Chan L., Chaudhary K., Saha A., Chauhan K., Vaid A., Zhao S., Paranjpe I. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (1): 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615. PMID: 32883700.
 31. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.T. et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (9): 2145–2157. DOI: 10.1681/ASN.2020040509. PMID: 32669322.
 32. Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., Ma Z. et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (6): 1157–1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276. PMID: 32345702.
 33. Shakked N.P., de Oliveira M.H.S., Cheruiyot I., Benoit J.L., Plebani M., Lippi G., Benoit S.W. et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem*. 2022; 102: 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006. PMID: 35093314.
 34. 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.
 35. Ramos-Santos K., Cortes-Telles A., Uc-Miam M.E., Avila-Nava A., Lugo R., Aké R.C., Gutiérrez-Solis A.L. Cystatin C is a marker for acute kidney injury, but not for mortality among COVID-19 patients in Mexico. *Braz J Infect Dis*. 2022; 26 (3): 102365. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102365. PMID: 35576994.

Поступила 21.07.2022
Принята в печать 24.03.2023