

Клинико-лабораторные показатели развития острого почечного повреждения у больных COVID-19

✉ А.П. Бобков^{1, 2}, С.С. Стоянова^{2, 3}, А.Н. Алешина⁴, Л.Я. Французевич^{1, 2, 5},
Е.А. Шахнова², Л.М. Самоходская², Т.Н. Краснова^{1, 2, 6}, А.А. Камалов^{2, 7}

¹ Кафедра внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

² Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

³ Кафедра общей патологии Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва

⁴ Студентка Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

⁵ Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва

⁶ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет)

⁷ Кафедра урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

Острое почечное повреждение (ОПП) — одно из наиболее серьезных внелегочных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 — встречается у каждого 4-го пациента с тяжелым течением болезни. При наличии ОПП вероятность летального исхода в результате инфекции выше в 4–5 раз, чем у лиц без повреждения почек. Диагностику не вызывает трудностей, но механизм поражения почек недостаточно изучен, а течение инфекции, осложненной ОПП, как и прогноз больных, не ясны. Целью работы являлось определение диагностической значимости лабораторных маркеров воспаления, органного/тканевого повреждения, активации системы комплемента (СК) и прокоагулянтного состояния у больных COVID-19 с ОПП. В анализ было включено 363 пациента (79 пациентов с диагностированным ОПП). Клинические особенности больных с ОПП при поступлении: пожилой возраст, частая встречаемость рентгенологической тяжести вирусной пневмонии КТ-4, потребность в интенсивной терапии, гипертоническая болезнь, ожирение, большие сердечно-сосудистые события, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная патология в анамнезе, частое развитие мочевого синдрома. Различия между группами с ОПП и без ОПП по всем этим лабораторным маркерам косвенно подтверждали участие предполагаемых механизмов в развитии ОПП, однако наибольшим качеством в диагностике COVID-19-нефропатии обладала многофакторная модель, включающая маркеры воспаления (нейтрофилия крови), критического состояния (увеличение концентрации сывороточного прокальцитонина), активации СК (снижение уровня фактора комплемента Н). При этом показатели воспаления и шока коррелировали с возрастом больных, который различался в группах. По всей видимости, краеугольное значение в развитии ОПП имеет активация СК по альтернативному пути, что отражается в снижении концентрации фактора комплемента Н. Изучение специфических механизмов повреждения почек при COVID-19, прежде всего участия СК, и возможности их коррекции — вероятно, новая модальность в терапии таких больных, направленная на дальнейшее снижение летальности от болезни.

Ключевые слова: COVID-19, острое почечное повреждение, комплемент.

Контактная информация: Бобков Александр Петрович, eue93@mail.ru

Введение

Одним из наиболее серьезных внелегочных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 является **острое почечное повреждение** (ОПП), которое встречается у каждого 4-го пациента с тяжелым течением болезни [1]. В метаанализе 20 исследований (13 137 пациентов) частота ОПП в среднем составила 17%, но разброс данных варьировал от 0,5 до 80,3% [2].

В исследовании D. Morell-Garcia et al. из 199 пациентов ОПП было выявлено у 28 (14,1%), из них в интенсивной терапии нуждались 28,6%, а летальный исход COVID-19 был зарегистрирован у 32,1%, что в 3,9 раза больше летальности среди больных без ОПП (8,2%) [1]. В другом исследовании летальность вследствие COVID-19 при развитии ОПП была в 3,8 раза выше (25%) по сравнению с группой без сопутствующей нефропатии (6,5%) [3]. В третьем исследовании летальный исход COVID-19 у пациентов с развившимся ОПП имел место в 5,3 раза чаще, чем у больных без этого осложнения [4].

Морфологические признаки повреждения почек, ассоциированного с COVID-19, могут быть более выраженными, чем его клинические проявления. Так, на основании 26 аутопсий в 22 случаях (85%) при гистологическом исследовании описаны изменения канальцевого аппарата, при этом клиническая манифестация повреждения почек отмечалась лишь в 9 случаях (34,6%) [5].

Очевидно, что своевременное выявление признаков развития ОПП позволило бы улучшить ведение пациентов с COVID-19, снизив частоту неблагоприятных исходов болезни при ухудшении функции почек [6]. Однако на основании только рутинно исследуемых клинико-лабораторных параметров сложно выделить неблагоприятные прогностические факторы развития ОПП [5].

Патогенез развития ОПП на фоне COVID-19 остается до конца не установленным. Предполагается его многофактор-

ность, т.е. различные механизмы вносят определенный вклад в развитие вирус-ассоциированной нефропатии. Многие исследователи указывают на значительное сходство ОПП, обнаруживаемого у лиц с COVID-19, с таковым при сепсисе или в кардиохирургической практике: имеет место гистологическая картина ишемического острого канальцевого некроза как результат действия системной инфекции и гипоперфузии [7, 8]. Однако при COVID-19-ассоциированном повреждении почек интерстициальный воспалительный компонент, как правило, отсутствует, хотя обязательно присутствует слабовыраженное воспаление проксимального канальцевого аппарата, очаговые фибриновые тромбы микрососудистого русла; гломерулосклероз на фоне COVID-19 встречаются крайне редко, как гистологические находки [5, 9–11].

Специфические механизмы развития ОПП

Связанные с инфекционным процессом (специфические) механизмы развития ОПП включают в себя прямое действие, приводящее к повреждению клеток-мишеней и нарушению баланса **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** (РААС) за счет связывания вируса с **ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа** (АПФ2) на их поверхности, и опосредованное действие, связанное с провоспалительным ответом иммунных клеток на инфекционный процесс в виде синтеза цитокинов (**интерлейкина-1** (ИЛ-1), ИЛ-6) и с сопутствующими протромботическими эффектами [12].

Прямое вирусное действие (первичное повреждение)

Первичное вирусное поражение почек затрагивает разные структуры нефрона — как клетки клубочка, так и клетки эпителия проксимальных канальцев, что гистологически проявляется признаками, характерными для фокального сегментарного

гломерулосклероза и/или острого проксимального канальцевого некроза.

Прямое вирусное действие, так же как и при поражении легких, связано с присоединением SARS-CoV-2 к АПФ2 клетками-мишеней, что приводит к ингибированию фермента, дисбалансу локальной РААС и накоплению ангиотензина II. Избыточное количество ангиотензина II активирует провоспалительный каскад, приводя к вазоконстрикции и ишемии, как следствие, к дисфункции клубочков и в дальнейшем к фибринозному некрозу с последующим замыканием порочного круга в виде развития асептического воспаления [13].

Опосредованное вирусное действие (вторичное повреждение)

Среди вторичных механизмов патогенеза ОПП на фоне COVID-19 наиболее значительная роль отводится гиперцитокинемии, или цитокиновому шторму, который приводит к развитию воспалительных процессов в ткани почки, увеличению сосудистой проницаемости, ишемии и относительной гиповолемии [14, 15]. Бесконтрольный системный воспалительный ответ, вызванный вирусозависимой активацией антигенпрезентирующих клеток и процессом созревания наивных Т-лимфоцитов в ходе презентации антигена, приводит к самоподдерживающейся активации Т-хелперов 1-го типа, которые через NF-κB-путь (NF-κB – ядерный фактор κB) осуществляют синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-8, интерферон-γ, фактор некроза опухоли α и др.), избыточная продукция которых ассоциирована с повреждением многих систем органов, в том числе почек [16].

При поражении легких SARS-CoV-2 может развиваться **острый респираторный дистресс-синдром** (ОРДС), который приводит к бустерному высвобождению в циркуляцию фрагментов молекул, связанных с повреждением (**damage-associated molecular patterns, DAMP**), а также дополнительного количества цитокинов, хемокинов и вазо-

активных веществ, имеющих тропность к клеткам почечной паренхимы/мезенхимы и повреждающих их [14, 16]. Кроме того, при развитии ОРДС наблюдается гиповолемия, которая при несвоевременной коррекции приводит к развитию острого канальцевого некроза.

Сочетание гиперцитокинемии и ОРДС, характерное для тяжелого течения COVID-19, – мощный импульс для активации **системы комплемента** (СК), конечные звенья которой в виде **мембранно-атакующих комплексов** (МАК) также повреждают ренальную ткань [16]. В микроциркуляторном русле различных органов, включая почки, у пациентов с терминальной стадией COVID-19 обнаружены отложения МАК, компонента C4d СК и MASP2 (маннозосвязывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза 2), а также формирующиеся микротромбы [17]. Гиперактивация СК приводит к сосудистому и канальцевому повреждению почек [17, 18].

В настоящее время считается, что SARS-CoV-2 напрямую (лектиновый и классический пути) или через поврежденные ткани (альтернативный путь) может активировать СК [19]. Почки имеют собственную систему ауторегуляции активности СК, но низкую концентрацию регуляторов, что вкупе с постоянным контактом с различными антигенами приводит с большей вероятностью, чем в других органах, к локальной гиперактивации СК и последующему поражению почечной ткани [20–22]. Одним из участников активации СК является локальная РААС [5, 18].

Таким образом, цитокиновый шторм, высвобождение DAMP, активация СК – каждый по отдельности и все вместе – формируют прокоагулянтное состояние, образуя само- и взаимоподдерживающиеся системы с положительной обратной связью [16]. Обсуждается весомость вклада в повреждение почек тромботической микроангиопатии с последующим развитием кортикального инфаркта [10, 23–25].

Большинство авторов сходятся во мнении, что, поскольку COVID-19 характеризуется интенсивным воспалительным процессом, гиперцитокинемия при инфекции SARS-CoV-2 играет ведущую роль в развитии ОПП, а вторичные нарушения местной микроциркуляции и перфузии усугубляют состояние вне связи с долей пораженных некрозом структур нефрона (обычно <10% от общего числа канальцев затронуты некрозом при ОПП) [8, 10, 26, 27].

Существуют также данные о генетической предрасположенности носителей аллелей генов 2 регуляторов СК (фактор комплемента Н (**complement factor Н**, CFH) и фактор ускорения распада комплемента, или CD55) к развитию тяжелых форм COVID-19 [28]. Комплементопосредованное повреждение почек может быть также связано с локальной относительной недостаточностью белков-регуляторов СК на клетках проксимальных канальцев почек [29].

Неспецифические механизмы развития ОПП

К не связанным с вирусом (неспецифическим) механизмам развития ОПП относятся гипоксия и нарушение гемодинамики: правожелудочковая сердечная недостаточность, неправильный режим **инвазивной вентиляции легких** (ИВЛ), гиповолемия, прием нефротоксических препаратов и нозокомиальный сепсис.

У людей с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при инфицировании SARS-CoV-2 риск развития нефропатии связан с возникновением диастолической дисфункции, в том числе с прямым поражением миокарда и снижением венозного возврата, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации.

По схожему механизму реализуется повреждение почек на фоне неправильно выставленного режима ИВЛ, когда чрезмерно высокое положительное давление в конце выдоха увеличивает внутригрудное давление и приводит к венозному застою в почках, а также вторично активирует симпати-

ческую нервную систему и РААС. Авторы некоторых исследований уже отметили повышенную частоту развития ОПП у пациентов, которым этот тип кислородной поддержки необходим, по сравнению с больными, которым не требуется проведения ИВЛ, длительность которой также коррелирует с вероятностью развития ОПП [30, 31].

При развитии вторичных инфекций повышается риск сепсис-ассоциированного ОПП, механизм которого является многофакторным [14, 32].

Целью исследования являлось изучение диагностической значимости лабораторных маркеров воспаления, органно-/тканевого повреждения, активации СК и прокоагулянтного состояния у больных COVID-19 с ОПП.

Материал и методы

В ретроспективный анализ было включено 363 пациента, находившихся на лечении в Медицинском научно-образовательном центре ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова” с диагнозом COVID-19 с 21.04.2020 по 13.06.2020.

Проводилось стандартное обследование больных, оценка тяжести поражения дыхательной системы осуществлялась по данным **мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК)**. Всем больным было выполнено стандартное клиничко-лабораторное обследование: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включавший в себя в том числе параметры почечной функции (электролиты, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPIcr (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine equation – уравнение с креатинином Сотрудничества в области эпидемиологии хронической болезни почек) и др.), маркеры воспаления (**С-реактивный белок (СРБ)**, ферритин, ИЛ-6 и др.), коагулограмма.

Основную группу составили 79 пациентов, у которых было диагностировано ОПП по критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) 2012 г.: повышение уровня сывороточного креатинина $>26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч или повышение концентрации креатинина крови в $\geq 1,5$ раза в течение 7 дней по сравнению с референтными значениями [33]. Указаний на патологию почек в анамнезе у этих больных не было. В группу сравнения вошло 284 больных без признаков ОПП.

Критерии тяжести течения заболевания и исходов оценивались согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версии 5–7) Минздрава России. *Средняя тяжесть* присваивалась при госпитализации при наличии 2 из 4 признаков: **сатурация, измеренная методом пульсоксиметрии** (SpO_2), на воздухе $<95\%$, лихорадка $>38^\circ C$, **частота дыхания** (ЧД) >22 в 1 мин, тяжесть вирусной пневмонии по данным МСКТ ОГК не ниже КТ-2 (КТ – компьютерная томография); *тяжелая* – при наличии 2 из 3 признаков: SpO_2 на воздухе $\leq 93\%$, лихорадка $>39^\circ C$, ЧД ≥ 30 в 1 мин. При выписке/переведе исход лечения соответствовал *выздоровлению* при наличии всех показателей: температура тела $<37,2^\circ C$, SpO_2 на воздухе $>96\%$, 2 подряд отрицательных теста на SARS-CoV-2, выполненных методом полимеразной цепной реакции, с интервалом не менее 1 дня. *Улучшение состояния* расценивалось как стойкая положительная клиническая динамика, гипертермия $<37,5^\circ C$, отсутствие признаков нарастания дыхательной недостаточности при SpO_2 на воздухе $\geq 95\%$, уровень СРБ <10 мг/л, уровень лейкоцитов крови $>3,0 \times 10^9$ /л; *без динамики* – сохранение тяжести течения COVID-19 на исходном (при поступлении) уровне (соответственно, средней или тяжелой); *ухудшение* – нарастание тяжести течения болезни (соответственно, до тяжелой или крайне тя-

желой степени). При этом *крайне тяжелое течение* регистрировалось при наличии 2 из 3 признаков: нарушение сознания, SpO_2 на фоне оксигенотерапии $<92\%$, ЧД >35 в 1 мин. *Летальный исход* – регистрация биологической смерти пациента.

Дополнительно у 87 пациентов (58 больных с ОПП и 29 больных из группы сравнения) было проведено определение концентрации в сыворотке компонентов СК С4, С3а, С5а, фактора I и CFH методом иммуноферментного анализа (ELISA, Hycult Biotech, США).

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Данные пациентов были проверены на нормальность распределения (для скалированных величин) с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Поскольку подавляющее большинство количественных значений не имело нормального распределения в группах, то в сравнительной статистике использовались только непараметрические критерии. Для сравнения дискретных параметров применялся критерий χ^2 Пирсона, для сравнения распределения скалированных величин – критерий Манна–Уитни, для сравнения диапазонов выборок – критерий экстремальной реакции Мозеса, для сравнения медианных значений выборок – медианный критерий с расчетом средней разницы медиан 2 выборок и ее 95% **доверительного интервала** (ДИ). Кроме того, на заключительном этапе сравнительного статистического анализа по интересующим параметрам в выборках проводился ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)) с оценкой AUC (area under curve – площадь под кривой), специфичности, чувствительности и положительной и отрицательной прогностической значимости значений отобранного показателя. Данные описательной статистики представлены в формате частот встречаемости в группах или в виде $Me [Q_1; Q_3]$ (медиана и межквартильный интервал).

Уровень $p < 0,05$ для соответствующих критериев принимался как статистически достоверный маркер различий.

Результаты

Больные в основной группе были старше (71,0 [62,7; 81,3] год), чем в группе сравнения (55,9 [44,7; 65,8] года); $p < 0,01$). Доля мужчин в группах была сопоставимой: 145 (51,1%) и 40 (50,6%) соответственно ($p = 0,95$).

В основной группе и группе сравнения степень тяжести пневмонии по данным МСКТ ОГК была оценена как КТ-1 у 35 пациентов (46,7%) и у 131 пациента (47,5%) соответственно; как КТ-2 — у 27 (36,0%) и 106 (38,0%) соответственно; как КТ-3 — у 9 (12,0%) и 37 (13,4%) соответственно; как КТ-4 — у 4 (5,3%) и 2 (0,7%) соответственно ($p = 0,06$). Таким образом, достоверных различий в градациях тяжести вирусной пневмонии не обнаружено, однако КТ-4 при поступлении встречалась чаще в основной группе, чем в группе сравнения (**отношение шансов** (ОШ) 7,7; 95% ДИ 1,4–43,0; $p < 0,01$).

При поступлении в стационар степень тяжести состояния у пациентов определялась как средняя (у 79,2% в основной группе, у 55,4% в группе сравнения) или тяжелая (у 20,8% в основной группе, у 44,6% в группе сравнения). Вероятность госпитализации с тяжелым течением COVID-19 была ниже у лиц с развившимся впоследствии ОПП (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,11–0,95; $p = 0,03$). Однако необходимость в интенсивной терапии с момента госпитализации чаще (ОШ 5,9; 95% ДИ 2,1–17,2) отмечалась у лиц с сопутствующим поражением почек — 11,4 против 2,1% ($p < 0,01$).

Среди сопутствующих патологий у больных с ОПП чаще встречались гипертоническая болезнь ($p < 0,001$), ишемическая болезнь сердца ($p < 0,001$), ожирение ($p = 0,007$), цереброваскулярные болезни ($p < 0,001$), в том числе инсульт в анамнезе ($p = 0,001$), фибрилляция предсердий

($p = 0,001$) и хроническая сердечная недостаточность ($p = 0,001$). Бронхиальная астма, хронический обструктивный или необструктивный бронхит, нарушения липидного и углеводного обмена, включая нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, а также варикозная болезнь вен, новообразования в анамнезе и заболевания щитовидной железы встречались в обеих группах с одинаковой частотой (для всех патологий $p > 0,05$).

В основной группе такие параметры, как рост, масса тела и индекс массы тела, составили 167,0 [160,0; 177,0] см, 83,0 [76,0; 100,0] кг и 30,1 [27,7; 34,2] кг/м² соответственно, в группе сравнения — 169,0 [163,0; 177,5] см, 82,0 [70,3; 95,0] кг и 28,7 [25,3; 32,3] кг/м² соответственно. Для указанных параметров различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Также не обнаружено различия между сроком от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации у лиц с сопутствующим ОПП (6,0 [4,0; 7,0] дней) и без него (7,0 [4,0; 9,0] дней; $p = 0,09$).

Пациентам с ОПП чаще (ОШ 7,7; 95% ДИ 3,3–18,3) требовалась продленная ИВЛ с установкой трахеостомы: 20,3% случаев против 3,2% случаев в группе сравнения ($p < 0,01$). Соответственно, пациенты основной группы в среднем дольше на 3 дня (95% ДИ 2–5) находились в стационаре: 13,0 [10,0; 21,0] дней против 10,0 [8,0; 13,0] дней для лиц группы сравнения ($p < 0,01$).

Исходы (выздоровление/улучшение/без перемен/ухудшение или летальный исход) различались между группами ($p = 0,02$): число отрицательных исходов (без перемен/ухудшение или летальный исход) было больше в 5,8 раза (95% ДИ 1,6–20,9) в основной группе; выздоровление было достигнуто у 3 больных (1,06%) в группе сравнения и ни у одного пациента с сопутствующим ОПП, улучшение — у 277 (97,54%) и 73 (92,40%) соответственно, не отмечалось значимой динамики состояния у 2 (0,7%) и 3 (3,8%) пациентов соответствен-

Сравнение лабораторных показателей у пациентов с COVID-19

| Параметр | Референтное значение | Пациенты без ОПП (n = 284) | Пациенты с ОПП (n = 79) | p | | Среднее различие медиан (95% ДИ) согласно медианному критерию |
|---|------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---|
| | | | | по критерию Манна—Уитни | по критерию экстремальной реакции Мозеса | |
| <i>Клеточные маркеры воспаления</i> | | | | | | |
| Лейкоциты (max), $\times 10^9/\text{л}$ | 4,0–8,8 | 6,5 [5,2; 8,2] | 8,6 [6,4; 14,7] | <0,01 | <0,01 | –2,2 (–3,2 ... –1,4) |
| Нейтрофилы (max), $\times 10^9/\text{л}$ | 1,0–4,5 | 4,2 [3,0; 5,9] | 6,8 [4,3; 12,0] | <0,01 | <0,01 | –2,5 (–3,4 ... –1,6) |
| Лимфоциты (min), $\times 10^9/\text{л}$ | 1,0–4,5 | 1,23 [0,86; 1,63] | 0,76 [0,42; 1,07] | <0,01 | <0,01 | 0,49 (0,36–0,61) |
| Гранулоциты (max), $\times 10^9/\text{л}$ | 0–0,1 | 0,04 [0,02; 0,10] | 0,12 [0,06; 0,51] | <0,01 | <0,01 | –0,08 (–0,12 ... –0,05) |
| <i>Физико-химические маркеры воспаления</i> | | | | | | |
| СОЭ (max), мм/ч | 0–15 0–20 0–25 0–30 | 37,0 [21,0; 54,0] | 54,0 [37,0; 75,0] | <0,01 | <0,01 | –16,0 (–22,0 ... –9,0) |
| Фибриноген (max), г/л | 2–4 | 5,81 [4,72; 7,17] | 6,52 [5,66; 7,55] | <0,01 | 0,30 | –0,72 (–1,15 ... –0,27) |
| СРБ (max), мг/л | 0–5 | 53,2 [9,7; 109,3] | 133,9 [63,8; 189,4] | <0,01 | 0,03 | –63,5 (–84,0 ... –41,0) |
| Ферритин (max), мкг/л | 20–250 | 483,5 [265,5; 643,9] | 617,0 [507,0; 653,7] | 0,01 | 0,80 | –89,8 (–167,8 ... –20,9) |
| ИЛ-6 (max), пг/мл | 0–7 | 25,1 [8,7; 58,3] | 83,2 [49,5; 211,5] | <0,01 | 0,09 | –55,9 (–101,6 ... –26,9) |
| <i>Маркеры гемостаза</i> | | | | | | |
| D-димер (max), мкг/мл | 0–0,5 0–0,75 | 0,8 [0,4; 1,6] | 1,8 [0,8; 4,7] | <0,01 | <0,01 | –0,9 (–1,3 ... –0,6) |
| Фибриноген (min), г/л | 2–4 | 5,11 [4,25; 6,02] | 4,72 [3,73; 5,73] | 0,03 | 0,42 | 0,38 (0,05–0,75) |
| Тромбоциты (min), $\times 10^9/\text{л}$ | 180–320 | 212,0 [164,0; 274,0] | 161,0 [133,0; 212,0] | <0,01 | 0,33 | 50,0 (32,0–67,0) |
| <i>Маркеры критических состояний (шока)</i> | | | | | | |
| ПКТ (max), нг/мл | 0–0,05 | 0,15 [0,07; 0,33] | 0,69 [0,23; 1,95] | <0,01 | 0,07 | –0,48 (–0,66 ... –0,19) |
| Тропонин Т (max), нг/л | 0–14 | 9,5 [6,9; 15,0] | 27,1 [12,3; 56,7] | <0,01 | <0,01 | –11,8 (–21,7 ... –5,9) |

Обозначения: ПКТ – прокальцитонин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

но, а ухудшение или смерть наступили у 2 (0,7%) и 3 (3,8%) больных соответственно.

При оценке мочевого синдрома оказалось, что в группе с ОПП в 4 раза чаще

встречалась **протеинурия** (ПУ) (95% ДИ 2,2–7,2), в том числе высокой степени (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,4–12,0), а также чаще встречались **эритроцитурия** (ЭУ) (ОШ 3,5;

95% ДИ 1,9–6,3) и **лейкоцитурия** (ЛУ) (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,9–6,2). В целом мочевого синдром, представленный ПУ, встречался у 2/3 пациентов основной группы и у 1/3 пациентов группы сравнения, ЭУ – у 62 и 32% соответственно, ЛУ – у 58 и 28% соответственно ($p < 0,01$ для всех случаев). Высокой степени ПУ развилась у 13% больных с сопутствующим ОПП и только у 3,5% пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Наличие нефротического синдрома в группах не оценивалось.

Результаты клинико-лабораторного обследования представлены в таблице.

Из таблицы видно, что основная группа и группа сравнения значимо различались по таким клеточным показателям воспаления, как:

- максимальный уровень лейкоцитов крови – 8,6 [6,4; 14,7] и 6,5 [5,2; 8,2] $\times 10^9$ /л соответственно;
- нейтрофилия – 6,8 [4,3; 12,0] и 4,2 [3,0; 5,9] $\times 10^9$ /л соответственно;
- лимфопения – 0,76 [0,42; 1,07] и 1,23 [0,86; 1,63] $\times 10^9$ /л соответственно;
- максимальное количество гранулоцитов в крови – 0,12 [0,06; 0,51] и 0,04 [0,02; 0,10] $\times 10^9$ /л соответственно.

Различия диапазонов значений были выявлены для максимальной **скорости оседания эритроцитов** (СОЭ) – 54,0 [37,0; 75,0] мм/ч в группе с ОПП и 37,0 [21,0; 54,0] мм/ч в группе без ОПП ($p < 0,01$) и уровня СРБ – 133,9 [63,8; 189,4] и 53,2 [9,7; 109,3] мг/л соответственно ($p = 0,03$).

Из маркеров гемостаза размах значений в группах различался для концентрации Д-димера – 1,8 [0,8; 4,7] мкг/мл в основной группе и 0,8 [0,4; 1,6] мкг/мл в группе сравнения ($p < 0,01$). Среди маркеров органного повреждения (шока) диапазоны в группах различались для тропонина Т – 27,1 [12,3; 56,7] и 9,5 [6,9; 15,0] нг/л соответственно ($p < 0,01$) и на уровне тенденции для **прокальцитонина** (ПКТ) крови – 0,69 [0,23; 1,95] и 0,15 [0,07; 0,33] нг/мл соответственно ($p = 0,07$).

Межквартильный интервал значений в основной группе и/или группе сравнения для уровня лейкоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов крови пересекался с соответствующими референтными значениями, что также было выявлено для СОЭ, Д-димера и тропонина Т (см. таблицу).

В клинической практике изменения указанных показателей будет трудно заметить, поэтому для оценки ОПП у лиц с COVID-19 нами были отобраны значения таких показателей, как **абсолютное число нейтрофилов крови** (NEUT[#]), СРБ и ПКТ, которые не только различались в группах, но и превышали границы своих лабораторных норм.

Оценка активности СК

Нами была обнаружена диагностическая роль снижения концентрации регулятора CFH ($p < 0,001$) и компонента С4 СК ($p = 0,012$) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 и ОПП, что было ранее нами отмечено [34]. Показатель CFH имеет большую статистическую значимость, поэтому также был включен в последующий анализ вместе с 3 показателями, упомянутыми выше.

Все отобранные параметры (NEUT[#], СРБ, ПКТ и CFH) были оценены с помощью ROC-анализа для уточнения их прогностической значимости в диагностике ОПП по значению AUC. Увеличение ПКТ $\geq 0,185$ нг/мл (AUC = 0,822) стало единственным показателем, превосшедшим в качестве маркера диагностики ОПП в общей когорте возраст $\geq 66,8$ года (AUC = 0,782). Однако остальные параметры продемонстрировали достаточное качество для применения в клинической практике (AUC $\geq 0,701$ согласно источнику [35]): CFH $\leq 0,515$ г/л, NEUT[#] $\geq 6,370$ млрд/л, СРБ $\geq 115,895$ мг/л.

Таким образом, возраст больных оказался одним из наиболее значимых маркеров развития ОПП. Но лабораторные показатели, такие как ПКТ крови, имеют наилучшую чувствительность (88,9%) и наимень-

шее количество пропущенных случаев диагностики ОПП (4,8%); NEUT[#] – лучшую специфичность (81,0%), а CFH – наименьшее количество случаев диагностики ОПП у лиц без данной патологии (9,2%).

Таким образом, многофакторная модель, базирующаяся на результатах измерения концентраций ПКТ, CFH и NEUT[#] в крови, обладает в нашем исследовании лучшими чувствительностью, специфичностью, отрицательной и положительной прогностической значимостью для поиска ОПП у пациентов с COVID-19.

Вместе с тем при анализе связей этих маркеров с возрастом только для CFH не было обнаружено с ним линейной корреляции. То есть различие остальных параметров можно объяснить неполной гомогенностью исследуемых групп. Из 5 изученных нами показателей СК только CFH и С4 различались у пациентов с ОПП и без ОПП, но С4 также коррелировал с возрастом. На рисунке представлены 4 показателя СК в ближайшей взаимосвязи с развитием ОПП.

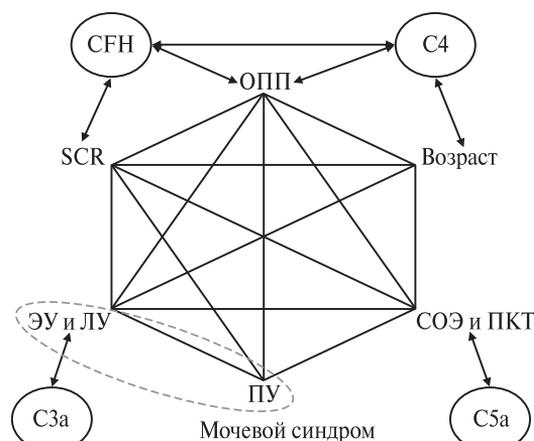
Коррелирующие между собой показатели CFH и С4 напрямую зависят от наличия ОПП у больных. Более того, значения CFH обратно пропорциональны концентрации сывороточного креатинина. Напротив, С4 коррелирует с возрастом больных – неравномерно распределенным показателем. Показатели С5а и С3а не ассоциированы с возрастом пациентов, но их связь с ОПП опосредованная: через показатели крови (СОЭ и ПКТ) и через степень ЭУ и ЛУ в анализе мочи соответственно. Еще один компонент мочевого синдрома – ПУ – не связан с концентрациями перечисленных компонентов и регуляторов СК, но имеет прямую зависимость от наличия ОПП у пациентов с COVID-19 вне корреляции с возрастом. Среди различий по CFH можно отметить только пол пациентов – у мужчин концентрация выше, чем у женщин ($p < 0,05$). Однако межполовых различий между группами не было.

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, частота встречаемости ОПП у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составила 21% (у 79 из 363 пациентов) и оказалась сравнимой с известными по данным литературы значениями – 17% в среднем и разброс от 0,5 до 80,3% [2].

В нашем исследовании 20,3% больных с ОПП нуждались в длительной ИВЛ (с потребностью в установлении трахеостомы), что сравнимо с данными литературы (28,6%) [1]. В целом летальный исход COVID-19 в изучаемой нами когорте больных встречался на порядок реже, однако относительная разница по летальным исходам заболеваний между группами с ОПП и без нее составляла 5,4 раза, что близко к результатам других исследований: 3,9; 3,8 и 5,3 раза [1, 3, 4]. Таким образом, у больных с ОПП риск смерти вследствие инфекции выше в 3,8–5,4 раза.

У пациентов с COVID-19 и ОПП по сравнению с больными с сохранной функцией почек достоверно различались параметры, отражающие воспалительную активность (максимальное число лейкоцитов крови, нейтрофилия, лимфопения, гранулоци-



Взаимосвязь компонентов и регуляторов СК с развитием ОПП. Линиями и обоюдными стрелками обозначены статистически значимые взаимосвязи между параметрами. SCR – сывороточный креатинин.

тофилия, ускоренная СОЭ, повышенные уровни СРБ, ферритина, ИЛ-6), выраженность гиперкоагуляции (высокий уровень D-димера, снижение числа тромбоцитов крови и уровня фибриногена), маркеры повреждения (повышение уровней ПКТ и тропонина Т), отмечалось снижение концентрации регулятора СФН и компонента С4 СК.

Независимыми от возраста факторами развития ОПП были значения СФН, минимального за период госпитализации показателя фибриногена и максимального — ферритина.

Таким образом, пожилой возраст больных (старше 65 лет) сам по себе является фактором риска развития цитокинового шторма, что описано в литературе [36]. Полученные нами данные об активации СК и нарушениях гемостаза подтверждают данные других авторов о важном значении этих патогенетических механизмов в развитии ОПП и в целом неблагоприятных исходах болезни. Важным механизмом в поражении почек, по всей видимости, является активация СК по альтернативному пути, что отражено в снижении концентрации СФН у больных с ОПП.

В литературе обсуждаются возможности антикомплементарной терапии [37, 38]. Так, в исследовании *in vitro* в модели на клетках-мишенях была выявлена прямая активация альтернативного пути СК спайковым белком SARS-CoV-2 (субъединицами 1 и 2) [37]. При этом путем добавления СФН к модельной среде демонстрируется ингибирование комплементопосредованного повреждения: уменьшение содержания компонента С3с СК и МАК, осажденных на клетках-мишенях, и концентрации фактора Вb СК в супернатанте [37].

Еще в одной модели использование мини-СФН* в качестве ингибитора активации СК приводило к снижению секреции

* Полипептид (≈60 аминокислотных остатков), состоящий из 4 N-концевых и 2 С-концевых коротких последовательных повторов СФН, впервые обнаруженный в клетках насекомых [38].

ИЛ-6 и значительной стимуляции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что, по мнению авторов, вызывает подавление гипервоспалительных реакций, т.е. доказывает прямое противовоспалительное действие мини-СФН [38]. G.T. Kozma et al. полагают, что использование мини-СФН может быть потенциально эффективным в клинической практике для терапии/профилактики цитокинового шторма [38]. Рандомизированные клинические исследования 3–4-й фазы по оценке эффективности и безопасности препаратов, подавляющих СК, завершены только для равулизумаба (NCT04369469), однако результаты этой работы к настоящему времени еще не опубликованы.

Выводы

У пациентов с COVID-19 и сопутствующим ОПП характерными являются более тяжелое течение инфекции (потребность в интенсивной терапии, ИВЛ), более длительный период госпитализации (в среднем на 3 дня (95% ДИ 2–5)) и худшие результаты лечения (негативные исходы болезни). Кроме того, у таких больных выше риск смерти от инфекции в 4–5 раз. В качестве факторов, ассоциированных с активацией СК, приводящей к развитию ОПП, у пациентов с COVID-19 целесообразно использовать значения 3 выявленных маркеров вирус-ассоциированного поражения почек — концентрации ПКТ ($\geq 0,185$ нг/мл), СФН ($\leq 0,515$ г/л) и NEUT[#] ($\geq 6,370$ млрд/л).

Заключение

Таким образом, участие всех обсуждаемых в литературе механизмов развития ОПП при COVID-19, связанных с опосредованным воздействием вируса SARS-CoV-2, таких как гиперцитокинемия, DAMP-опосредованный механизм, тромботическая микроангиопатия и активация СК, подтверждается результатами проведенного анализа, и наиболее ярко это проявляется у больных старшего возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании данной статьи.

Дополнительная информация. Исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова” “Разработка методов диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции на разных эта-

пах развития болезни” № 0908.002, номер ЦИТИС (Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти) 121061800142-0, и с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Clinical and Laboratory Parameters of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19

A.P. Bobkov, S.S. Stoyanova, A.N. Aleshina, L.Ya. Frantsuzevich, E.A. Shakhanova, L.M. Samokhodskaya, T.N. Krasnova, and A.A. Kamalov

Acute kidney injury (AKI) is one of the most dangerous extrapulmonary complications of new coronavirus infection COVID-19 that is seen in every fourth patient with severe course of the disease. The chance of mortality due to infection is 4–5 times higher in the presence of AKI than in patients with no kidney damage. It is not difficult to diagnose, however, the mechanism of kidney damage is poorly studied and the course of infection complicated by AKI and the patient’s prognosis remain unclear. The aim of this study was to determine the diagnostic significance of laboratory markers of inflammation, organ or tissue damage, activation of complement system (CS), and procoagulant state in patients with COVID-19 and AKI. The analysis included 363 patients (79 patients with diagnosed AKI). The clinical features of patients with AKI on admission were: presenile age, high incidence of CT-4 severity of viral pneumonia, need for intensive care, hypertension, obesity, major adverse cardiovascular events, coronary artery disease, and history of cerebrovascular disease, as well as frequent development of urinary syndrome. The differences between groups with and without AKI in all laboratory parameters indirectly proved the involvement of proposed mechanisms in the development of AKI. However, a multifactorial model that included inflammatory markers (blood neutrophilia) critical condition (increase in serum procalcitonin concentration), CS activation (decrease in complement factor H level), was the most effective for diagnosing COVID-19-associated nephropathy. In addition, the indicators of inflammation and shock correlated with age of patients that was different between groups. Apparently, complement activation through alternative pathway played the pivotal role in the development of AKI, as seen by the decrease of complement factor H level. The investigation of specific mechanisms of kidney injury in COVID-19, primarily the involvement of CS, and the possibilities for their correction might become a new modality in treatment of such patients directed at further reduction of patient mortality.

Key words: COVID-19, acute kidney injury, complement.