

На правах рукописи



Магомедалиев Магомедали Омарасхабович

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

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза».

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Корабельников Даниил Иванович

Официальные оппоненты:

Симоненко Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, действительный член РАРАН, филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Москва), профессор кафедры терапии неотложных состояний;

Волгина Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нефрологии института клинической медицины

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «14» февраля 2025 г. в _____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» и федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.) и на официальном сайте <https://www.pirogov-center.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь объединенного
диссертационного совета 99.1.012.02,
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев
Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

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

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

Существенный вклад в ухудшение состояния больного вносит системная воспалительная реакция (Ершов А.В. и др., 2020). Потенцированный вирусом SARS-CoV-2 иммунный ответ, очевидно, выполняет ведущую роль в патогенезе и в клиническом течении. Часто противовирусный иммунный ответ принимает гипертрофированный характер с массовым выделением провоспалительных цитокинов с последующей лимфопенией и аномалиями гранулоцитов и моноцитов (Rello J. et al., 2020). В итоге звеньями иммунопатогенеза являются инфицирование, сепсис, септический шок, ведущие к развитию

полиорганной недостаточности (ПОН) (Yang L. et al., 2020), в том числе к острому повреждению почек (ОПП) с синдромом взаимного отягощения (легкие–почки) (Wiersinga W.J. et al., 2020).

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

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

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

COVID-19 охватывает целый спектр системных поражений, выходящих далеко за рамки одной только дыхательной недостаточности (Taha M. et al., 2021). Некоторые особенности этого заболевания, включая особенности течения ОПП, остаются малоизученными.

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

Согласно опубликованным данным, частота развития ОПП при пневмониях тяжелого течения (ПТТ), ассоциированных с COVID-19, существенно варьирует (таблица 1).

Таблица 1 — Эпидемиология ОПП при COVID-19

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

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

В наукометрических базах имеется достаточно много исследовательских работ, посвященных изучению связи между биологическими маркерами воспаления и клиническими исходами COVID-19, из которых основная масса посвящена изучению «старых», «проверенных» маркеров системного воспаления, достойно заслуживших доверие еще в предковидном периоде.

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

Степень разработанности темы

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

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

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

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность, клинико-лабораторную характеристику острого повреждения почек при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19.
2. Исследовать прогностическое значение концентрационных уровней цистатина С в сыворотке крови и в моче для верификации острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.
3. Определить прогностическое значение концентрационных уровней цистатина С в сыворотке крови и в моче для прогнозирования развития летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.
4. Разработать методику ранней диагностики острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С.

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

далее ежедневно в дополнение к традиционным маркерам оценки тяжести состояния.

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Степень достоверности результатов

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

Апробация диссертации

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

«Актуальные вопросы медицины критических состояний» (г. Санкт – Петербург, 11–13 мая 2023 г.).

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Личный вклад автора в исследовании

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

Заключение этической комиссии

Диссертационное исследование проведено с одобрения локального этического комитета автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (протокол №1 от 18 мая 2020 г.) и независимого этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный

клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (протокол №279 от 26 июня 2024 года) и рекомендовано к публичной защите по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической (лечебно-диагностической) деятельности федерального государственного казенного учреждения «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России и федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; внедрены в учебный процесс автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза».

Публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, из них 8 статей — в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, получено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных и методы исследования

Проспективное одноцентровое исследование выполнено на базе ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России с включением 117 больных (75 мужчин и 42 женщины),

получавших лечение в ОРИТ многофункционального центра с 1 июня 2020 года по 14 февраля 2022 года по поводу ПТТ, ассоциированных с COVID-19. Диагностику и лечение COVID-19 проводили согласно актуальным Российским рекомендациям «Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», действовавшими на момент лечения конкретного больного; верификацию (нарастание $SCr \geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов, или нарастание $SCr \geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток, или темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов) и лечение ОПП проводили согласно практическим рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), а также согласно общепринятым базисным критериям и с учетом особенностей конкретного больного.

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

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

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

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

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

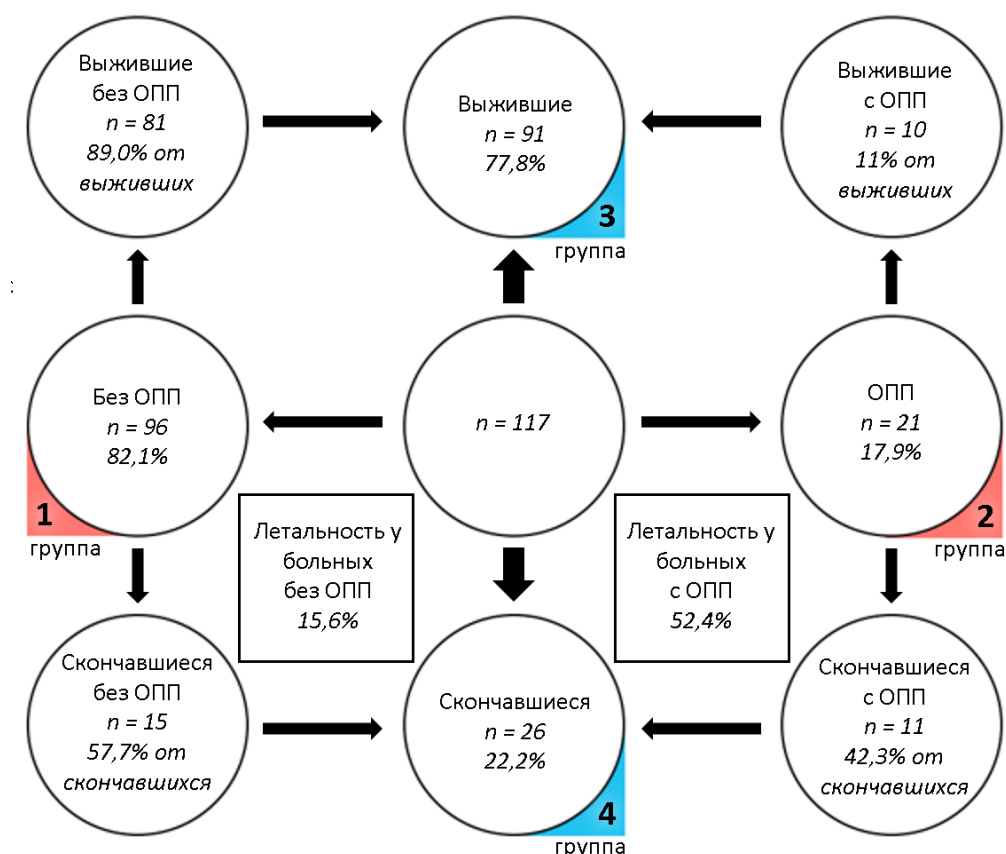


Рисунок 1 — Дизайн исследования.

Методы лабораторных исследований

Все лабораторные показатели оценивались в лабораторных отделениях ФГБУ «1586 ВКГ» Минобороны России с соблюдением существующих стандартов, результаты задокументированы. Динамику рутинных показателей контролировали ежедневно с момента поступления в ОРИТ, но до перевода в коечные отделения. Биологический материал (венозная кровь, моча) получали одновременно и в течение 10–20 минут отправляли на лабораторные исследования.

Концентрационные уровни цистатина С в сыворотке крови (s-CysC) и моче (u-CysC) измеряли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе AU 480 производства Beckman Coulter, Inc., США, с применением реактивов, произведенных DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия.

Конечные точки исследования

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

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

Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием приложения Excel-2013 к пакету Microsoft Office 2013 (Microsoft, США) и пакетов статистического анализа SPSS Statistics v.23 (SPSS Inc., США) и Statistica 12 (StatSoft, США). Статистический анализ включал в себя методы статистического описания, распределение переменных на нормальность оценивали методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и методом Шапиро–Уилка. В случаях нормального распределения показателей достоверность межгрупповых различий определяли по t-критерию Стьюдента, а в условиях ненормального распределения — по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Статистические показатели описывали следующим образом: качественные признаки — абсолютное число и доля (n, %); количественные признаки с нормальным распределением — среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); количественное распределение признаков с ненормальным распределением — Медиана (Me) и межквартильный размах — первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили. Достоверными считались различия при их статистической значимости $p < 0,05$. При планировании исследования было принято решение считать оптимальным объем выборки, соответствующий мощности 90%, с ошибкой менее 0,05 (Murray P.T. et al., 2022). Расчетную мощность выборки для первой первичной точки (без ОПП / с ОПП) определяли по методике (формуле) Р. Peduzzi et al. (1996), предназначенной для определения минимального объема выборки при логистических регрессиях, который составил 55 больных. С учетом того, что расчетный объем выборки составил менее 100 больных, согласно методике J. Scott Long (1997) мощность выборки увеличили.

С целью прогнозирования вероятности развития ОПП выполняли логистический регрессионный анализ. Последующим для оценки их

информативности в качестве ранних биомаркеров ОПП был применен ROC-анализ, с определением чувствительности и специфичности при оптимальной точке «отсечения». Сравнительная оценка ROC-кривых производилась посредством анализа площади под кривыми (AUC).

Минимальная расчетная мощность при исследовании второй первичной точки — неблагоприятный исход (смерть) или выздоровление — при уровне значимости $<0,05$ составила 44 человека (Наркевич А.Н. и др., 2019). Объем выборки в нашем исследовании составил 117 больных, который по результатам статистической обработки в программе XLSTAT характеризуется для многофакторной регрессии Кокса мощностью 1,0 при допустимой ошибке первого уровня менее 0,05. Величина эффекта (d) была посчитана по формуле Cohen's (Larner A.J., 2014):

$$d = \frac{X1 - X2}{\sqrt{\frac{SD1^2 + SD2^2}{2}}}$$

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

Для определения взаимосвязи s-CysC, u-CysC и неблагоприятного исхода (смерти) использовали многомерную регрессию Кокса. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования смерти, а также чувствительность и специфичность определяли с помощью ROC-кривой.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В рамках настоящего диссертационного исследования была изучена одна когорта больных (n=117), из них — 90 мужчин и 27 женщин с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получавшие терапию в ОРИТ. Медиана возраста пациентов составила 49 (Q1–Q3: 43–62) лет. С учетом поставленных задач и конечных точек пациенты были рандомизированы на четыре группы (см. выше).

Результаты клинической, лабораторной и инструментальной характеристики острого повреждения почек при ПТТ, ассоциированных с COVID-19

Получены результаты, свидетельствующие о том, что почки повреждаются у 36,8% (43 из 117) больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получавших лечение в ОРИТ, дисфункция (увеличение SCr выше физиологических значений по KDIGO) наблюдалась у 18,8% (22 из 117) больных, а ОПП (по критериям KDIGO) развилось у 17,9% (21 из 117) больных: 1-я стадия — у 8,5% (n=10), 2-я стадия — у 3,41% (n=4), 3-я стадия — у 5,98% (n=7) пациентов. У последних уровень SCr увеличивался у каждого пациента, а одновременное снижение объема мочи и увеличение концентрации SCr было выявлено у 14,3% (3 из 21) больных.

Выявлено, что с возрастом статистически значимо увеличивается риск COVID-19-ассоциированного ОПП: в 2 группе (с ОПП) медиана возраста составила 65 (Q1–Q3: 58–71) лет, в 1 группе (без ОПП) — 47,5 (Q1–Q3: 41–55) лет ($p=0,001$).

Острая дыхательная недостаточность, требующая коррекции путем инициирования ИВЛ, наблюдалась у 19,66% (23 из 117) пациентов, из которых 66,7% (14 из 21) приходилось на 2 группу (с ОПП) и 9,38% (9 из 96) на 1 группу (без ОПП), что свидетельствовало о статистически значимом влиянии ОПП на потребность в ИВЛ ($\chi^2=35,810$; $p<0,001$).

Обращает на себя внимание тот факт, что больные с COVID-19-ассоциированным ОПП умирали статистически значимо чаще по сравнению с пациентами без ОПП — 52,4% (11 из 26) и 15,62% (15 из 91) соответственно ($\chi^2=13,468$; $p<0,001$). Летальность в общей когорте составила 22,2% (26 из 117).

С целью определения межгрупповых различий (с ОПП / без ОПП) по тяжести состояния все больные оценивались по специализированным шкалам при поступлении в ОРИТ и далее ежедневно. Было установлено, что по сравнению с пациентами 1 группы (без ОПП) больные 2 группы (с ОПП) набирали статистически значимо больше баллов по шкалам NEWS ($p=0,001$), CRB-65 ($p=0,004$)/CURB ($p=0,001$), SMRT-CO ($p=0,012$)/SMART-COP ($p=0,009$), PORT(PSI) ($p=0,001$), APACHE II ($p=0,001$), а также по шкале органических дисфункций SOFA ($p=0,001$), в отличие от шкалы qSOFA ($p=0,110$);

Зафиксирована статистически значимая межгрупповая разница по маркерам системного воспаления по количеству лейкоцитов ($p=0,04$), тромбоцитов ($p=0,001$) и по концентрации ферритина ($p=0,04$), D-димера ($p=0,005$) и статистически незначимая межгрупповая разница по концентрации СРБ: во 2 группе (с ОПП) — 173,8 (Q1–Q3: 63,1–203,5) мг/л, в 1 группе (без ОПП) — 118,1 (Q1–Q3: 58,65–166,1) мг/л, $p=0,060$. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном системном

воспалении у больных с COVID-19-ассоциированным ОПП, а также демонстрируют возможную связь между системным воспалением и развитием ОПП при ПТТ, ассоциированных с COVID-19.

Оценка прогностической значимости цистатина С как раннего диагностическо-прогностического предиктора риска развития острого повреждения почек при ПТТ, ассоциированных с COVID-19

Определение диагностико-прогностической ценности CysC в качестве предиктора COVID-19-ассоциированного ОПП происходило в три этапа. На первом этапе для оценки статистической значимости межгрупповых различий был применен непараметрический критерий Mann–Whitney U-test, по результатам которого наблюдалось статистически значимая межгрупповая разница по уровню s-CysC и u-CysC за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и в день развития ОПП. Исходя из этого, был сделан вывод о том, что s-CysC и u-CysC опережают в увеличении уровня SCr на 3 дня при развитии COVID-19-ассоциированного ОПП.

На следующем этапе статистической обработки полученных данных с целью прогнозирования вероятности развития ОПП по выбранным моделям s-CysC и u-CysC применяли регрессионный анализ. Модели логистической регрессии s-CysC за 2 дня, за 1 день и в день развития ОПП, показали себя как независимые факторы развития COVID-19-ассоциированного ОПП: ОШ=3,225 (95% ДИ 1,041–9,989, $p=0,042$), ОШ=5,37 (95% ДИ 1,324–21,788, $p=0,019$) и ОШ=8,805 (95% ДИ 1,984–39,081, $p=0,004$) соответственно.

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

При этом, анализ показал, что u-CysC не является статистически значимым предиктором развития COVID-19-ассоциированного ОПП.

Оценка прогностической значимости цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода (смерти) при ПТТ, ассоциированных с COVID-19

Результатом нашего исследования является выявленная связь между CysC в сыворотке крови и в моче с неблагоприятными исходами (смертью) больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19.

В общую когорту вошли 117 больных, из них 3 группу (выздоровевшие) составил 91 (77,7%) человек, 4 группу (умершие) — 26 (22,2%) пациентов.

Летальность в общей когорте больных составила 22,2% (26 из 117), непосредственными причинами смерти у 73% (19 из 26) были острая дыхательная недостаточность, у 7,69% (2 из 26) — сепсис, у 19,23% (5 из 26) — сердечная недостаточность.

Анализ связи концентраций s-CysC и u-CysC с летальными исходами в ОРИТ выявил, что в сыворотке крови и в моче уровень CysC был статистически значимо выше в 4 группе (умершие) по сравнению с 3 группой (выздоровевшие) — 1,702 (Q1–Q3: 1,4–2,13) мг/л против 1,27 (Q1–Q3: 1,02–1,58) мг/л, $p=0,013$ и 0,96 (Q1–Q3: 0,4–7,38) мг/л против 0,23 (Q1–Q3: 0,15–0,42) мг/л ($p=0,024$) соответственно.

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

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

Полученные новые знания позволяют расширить возможности стратификации больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в условиях ОРИТ.

Результаты регрессионного анализа по Коксу, а именно $\text{Exp}(B)=0,987$ (95% ДИ 0,950–1,026, $p=0,509$) и $\text{AUC}=0,642$ (95% ДИ 0,507–0,7776, $p=0,077$) с чувствительностью 65% и специфичностью 63% при точке отсечения 95 мкмоль/л,

подтверждают и дают обоснование полагать, что маркер SCr не состоятелен в качестве предиктора риска неблагоприятного исхода (смерти) больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в условиях ОРИТ. Установлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,001$) по SCr при поступлении в ОРИТ: 3 группа (выздоровевшие) — 101 (Q1–Q3: 92,5–119,5) мкмоль/л, 4 группа (умершие) — 143 (Q1–Q3: 102–654,6) мкмоль/л.

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

Сопоставление полученных результатов летальности и возраста показало статистически значимые различия ($p = 0,000$) по возрасту между скончавшимися и выздоровевшими пациентами — 63 (Q1–Q3: 55–77,5) года и 47 (Q1–Q3: 41–54) лет соответственно. Эти результаты подтверждают, что с возрастом увеличивается риск неблагоприятного исхода (смерти) у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в условиях ОРИТ.

Разработка методики ранней диагностики острого повреждения почек у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С

Исходя из действующих современных отечественных и международных клинических рекомендаций по лечению больных с ОПП и основываясь на традиционных методах лечения с общепринятыми базисными критериями и полученными новыми знаниями в нашем исследовании (увеличение уровня s-CysC до 1,67 мг/л и выше является предиктором развития ОПП), нами была разработана методика ранней диагностики и профилактики ОПП у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С (рисунок 2).

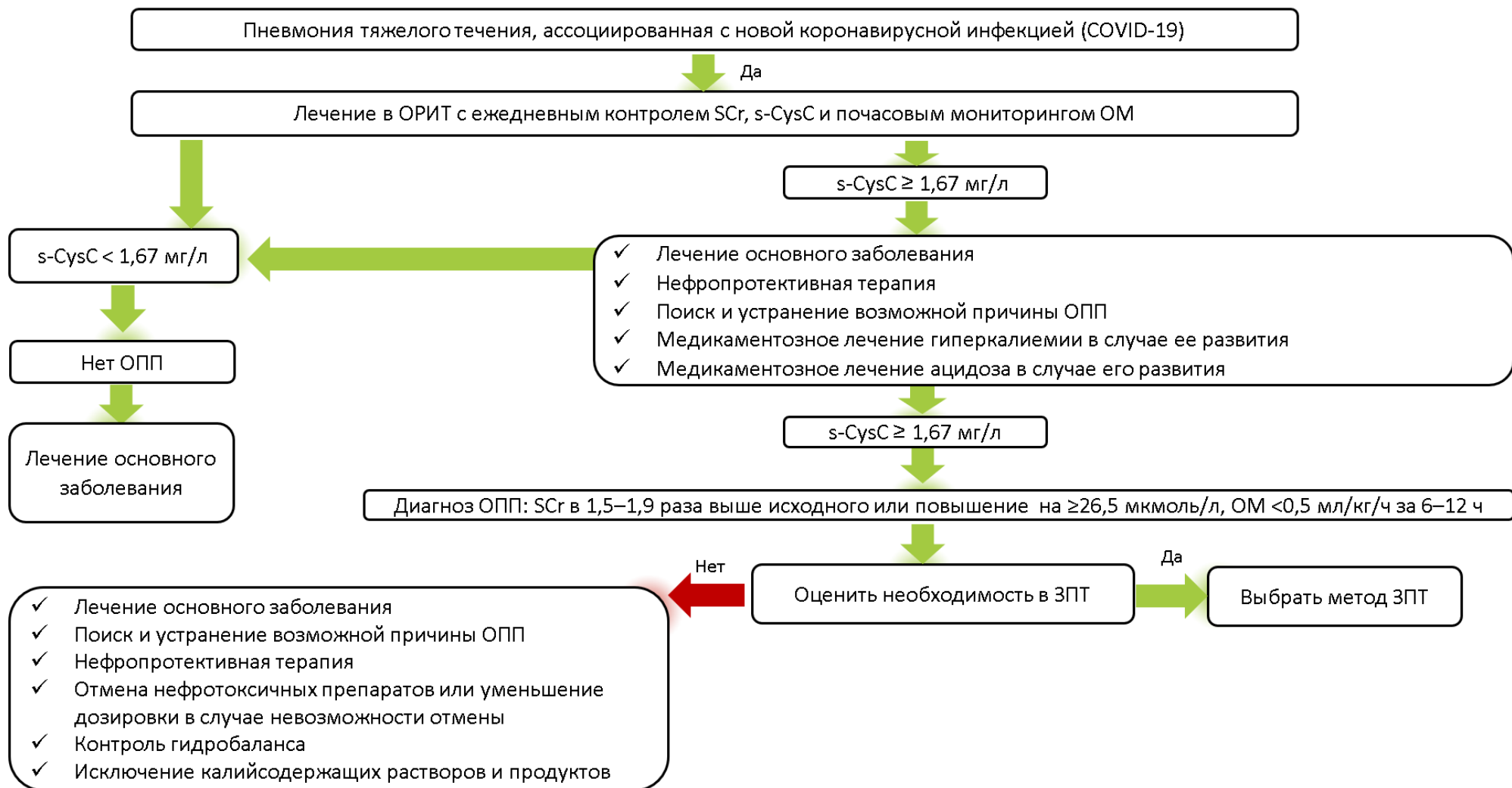


Рисунок 2 — Методика ранней диагностики острого повреждения почек у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19.

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

Своевременное выявление почечной дисфункции благодаря регулярному мониторингу уровня s-CysC позволяет еще за 2 дня до увеличения SCr и снижения объема мочи диагностировать повреждение почек, что дает возможность инициировать комплексную нефропротективную терапию, направленную на предупреждение прогрессирования почечного повреждения.

При работе с данной методикой рекомендуется учитывать индивидуальные особенности каждого больного.

Разработка методики прогнозирования развития летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С

Представленные выше результаты по изучению CysC в моче и в сыворотке крови в качестве предикторов неблагоприятного клинического госпитального исхода (смерти) с помощью многофакторного анализа Кокса и ROC-анализа у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, получающих терапию в ОРИТ, дают основание сделать вывод, что уровень $s\text{-CysC} \geq 1,67$ мг/л и $u\text{-CysC} \geq 0,54$ мг/л являются независимыми предикторами госпитального летального исхода. Исходя из этих данных, мы разработали методику прогнозирования развития летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С (рисунок 3).

Методика прогнозирования развития летального исхода у больных с ПТТ, ассоциированными с COVID-19, с использованием s-CysC и u-CysC поможет стратифицировать больного, дополнить представление о нем, оценить возможность последующего утяжеления течения COVID-19 при поступлении в стационар и/или ОРИТ, повысить настороженность врачей, увеличить объем комплексного мониторинга жизненно важных показателей. Высокие уровни s-CysC и u-CysC должны расцениваться как угрожающее жизни состояние, которое требует незамедлительного применения всего комплекса медикаментозных и немедикаментозных средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

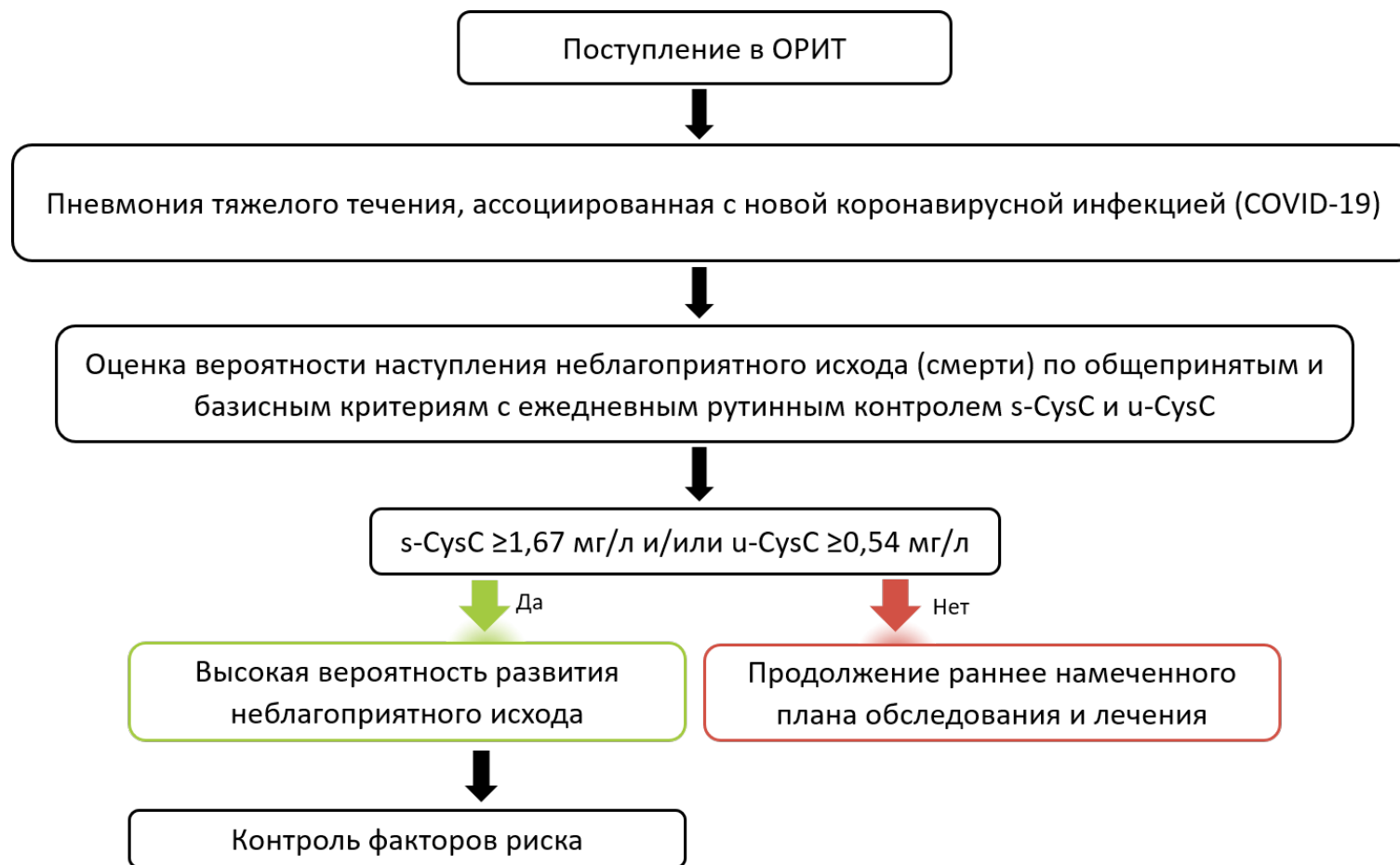


Рисунок 3 — Методика прогнозирования летального исхода у больных с пневмониями тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19, с использованием цистатина С.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Патент 2779579, Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню u-CysC / М.О. Магомедалиев, Д.И. Корабельников, С.Е. Хорошилов; заявитель и патентообладатель —

Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза». – №2022118771; заявл. 09.07.22; опубл. 09.09.22, Бюл. №25-2022. – 3 с.

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

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

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

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

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

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

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

10. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Цистатин С: диагностическое и прогностическое значение при остром повреждении почек // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, №2. – С. 220-231. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.249

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

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

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

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

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

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

17. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Клиническая характеристика больных с острым повреждением почек при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции / Шесть десятилетий на страже здоровья воинов и жителей Подмосквья: Сборник докладов юбилейной научно-практической

конференция Филиала №3 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. – Одинцово, 2022. – С.197-198.

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

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

20. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение уровня цистатина С в моче для исходов тяжелого течения COVID-19 / Современная военная медицина. Актуальные вопросы и перспективы развития: Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию госпиталя. – Москва: Редакция журнала «На боевом посту», 2023. – С. 199-200.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЗПТ – заместительная почечная терапия;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ОПП – острое повреждение почек;
ПОН – полиорганная недостаточность;

ПТТ – пневмония тяжелого течения;
СРБ – С-реактивный белок;
u-CysC – цистатин С в моче;
s-CysC – цистатин С в сыворотке крови;
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция.