

УДК: 616.61-002.5-07-08:616.98:578.834

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЦИТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Сафарова Гулноз Авазхоновна

Бухарский государственный медицинский

институт имени Абу Али ибн Сино

(safarova.gulnoz@bsmi.uz,

https://orcid.org/0000-0002-5261-7593)

В рамках исследования проводилась оценка и сравнительный анализ скорости клубочковой фильтрации у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих признаки почечной недостаточности при отсутствии сопутствующей патологии. Для оценки функционального состояния почек определяли концентрацию креатинина и цистатина С. С целью прогнозирования дальнейшего развития хронической болезни почек применяли методы корреляционного и логистического регрессионного анализа, а также проводили оценку диагностической и прогностической эффективности показателей с использованием ROC-кривых.

Полученные результаты показали, что цистатин С обладает более высокой информативностью по сравнению с креатинином при выявлении скрытого снижения функции почек. При проведении логистического регрессионного и ROC-анализа установлена высокая прогностическая значимость нефринурии и уровня интерлейкина-6 в отношении риска последующего формирования хронической болезни почек. Выявленные взаимосвязи позволяют рассматривать данные биомаркеры в качестве перспективных инструментов раннего выявления и прогнозирования почечных нарушений в постковидном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, цистатин С, креатинин, нефринурия, интерлейкин-6.

PREDICTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH PODOCYTE DYSFUNCTION AND POST-COVID-19 SYNDROME

Safarova Gulnoz Avazkhonovna

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino

(safarova.gulnoz@bsmi.uz, https://orcid.org/0000-0002-5261-7593)

The study assessed and compared the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients who had recovered from COVID-19 and exhibited renal dysfunction in the absence of comorbid conditions. Serum creatinine and cystatin C levels were measured to evaluate renal function. Correlation and logistic regression analyses were performed to identify factors associated with the development of chronic kidney disease (CKD), while receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the diagnostic and prognostic performance of the investigated biomarkers.

The results demonstrated that cystatin C was a more sensitive and informative marker than serum creatinine for detecting subclinical impairment of renal function. Logistic regression and ROC curve analyses further revealed that nephrinuria and interleukin-6 (IL-6) levels had significant predictive value for the development of CKD. These findings indicate that nephrinuria and IL-6 may represent promising biomarkers for the early identification of renal impairment and the prediction of CKD progression in patients during the post-COVID-19 period.

Keywords: COVID-19, estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease, cystatin C, creatinine, nephrinuria, interleukin-6.

POSTKOVID SINDROMI BO‘LGAN PODOTSIT DISFUNKSIYASIGA EGA BEMORLARDA SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI RIVOJLANISHINI PROGNOZLASH

Safarova Gulnoz Avazxonovna

*Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti
(safarova.gulnoz@bsmi.uz, <https://orcid.org/0000-0002-5261-7593>)*

Tadqiqotda COVID-19 infeksiyasini o‘tkazgan va qo‘shimcha kasalliklari bo‘lmagan, buyrak faoliyati buzilishi kuzatilgan bemorlarda hisoblangan koptokchalar filtratsiyasi tezligi (eGFR) baholandi va o‘zaro taqqoslandi. Buyrak faoliyatini baholash maqsadida qon zardobidagi kreatinin va sistatin C miqdori aniqlandi. Surunkali buyrak kasalligi (SBK) rivojlanishi bilan bog‘liq omillarni aniqlash uchun korrelyatsion va logistik regressiya tahlillari o‘tkazildi. Shuningdek, o‘rganilgan biomarkerlarning diagnostik va prognostik samaradorligini baholash uchun ROC-egri chiziqlari tahlilidan foydalanildi.

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, sistatin C buyrak faoliyatining subklinik buzilishlarini aniqlashda qon zardobidagi kreatininga nisbatan sezgirliigi va informativligi yuqoriroq marker hisoblanadi. Logistik regressiya va ROC-tahlil natijalariga ko‘ra, nef rinuriya va interleykin-6 (IL-6) darajasi SBK rivojlanishini prognozlashda muhim prognostik ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar nef rinuriya va IL-6 ni postkovid davrida buyrak faoliyatining erta buzilishlarini

aniqlash hamda SBK rivojlanishini prognozlash uchun istiqbolli biomarkerlar sifatida ko'rib chiqish mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: COVID-19, hisoblangan koptokchalar filtratsiyasi tezligi, surunkali buyrak kasalligi, sistatin C, kreatinin, nefrinuriya, interleykin-6.

Введение. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что хотя большинство пациентов, перенесших COVID-19, выздоравливают и возвращаются к своему исходному состоянию, у некоторых из них сохраняются проблемы со здоровьем. Этот процесс называется постковидным синдромом или длительным COVID. Всемирная организация здравоохранения определяет длительный COVID как сохранение симптомов в течение трех месяцев и более после первоначального заражения и появление новых симптомов при отсутствии других причин. Мнение экспертов вышеупомянутой авторитетной организации подтверждается также рядом других наблюдений [21,8].

Иногда некоторые симптомы могут наблюдаться даже после инфекции с низкой выраженностью симптомов [4]. К этой группе симптомов относятся усталость, одышка, стеснение в груди, кашель, артралгия, головная боль и когнитивные нарушения. По наблюдениям, длительный COVID выявляется у 10-30% пациентов и длится более года [18,5].

Однако механизмы развития длительного COVID-19 до сих пор не изучены. Хотя основной мишенью коронавируса является дыхательная система, поражаются и другие органы из-за его распространения через кровь. Это связано с наличием в нем нескольких трансмембранных гликопротеинов, которые создают условия для взаимодействия с клетками человеческого организма. Таким образом, к настоящему времени многочисленные наблюдения доказали, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее не только дыхательную систему, но и другие системы организма, и вызывающее серьезные осложнения [2,1]. К его внелегочным побочным эффектам и осложнениям относятся диссеминированный тромбоз, миокардиальная дисфункция, различные аритмии, острый коронарный синдром, острое повреждение почек, желудочно-кишечные изменения различной степени тяжести, гипогликемия, кетоацидоз, нейротоксические и неврологические осложнения, включая ишемические состояния головного мозга, а также различные реакции со стороны глаз и кожи. Известно, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ II) служат точками проникновения вируса в клетки. Поскольку эти рецепторы присутствуют во всех органах, вирус может распространяться через кровь, а его токсическое действие может повреждать ткани и различные органы. Это, в свою очередь, указывает на системный характер заболевания. Конечно, прямое воздействие вируса в первую очередь обнаруживается в эпителии

дыхательных путей, который считается органом-мишенью, и, прежде всего, в легких, где в газообмене участвуют клетки I и II типов, продуцирующие сурфактант. Хотя вирус обнаруживается в клетках II типа легочной паренхимы, в большинстве случаев он протекает бессимптомно в течение 2-7 дней после попадания в организм, а затем начинает быстро распространяться по всему телу. У пациентов развивается тяжелая пневмония и острый респираторный дистресс-синдром. Затем поражаются соседние органы, в частности желудочно-кишечный тракт, почечные каналы и капилляры печени, и наблюдается цитокиновый шторм. Латентное течение ранних стадий заболевания обусловлено тем, что вирус скрывается в ряде клеток организма, образуя резервуары репликации. Реснитчатый эпителий слюнных желез и бронхов является бессимптомным инкубатором вирусов. Из них высвобождается большое количество вирусов, которые через некоторое время вызывают виремию и серьезные изменения в организме. Гистопатологическое исследование COVID-19 показывает, что он обладает тропизмом к эпителию почек, миокарда, трахеи и желудочно-кишечного тракта [12,7,14]. После инфицирования за счет повышения уровня АПФ II на поверхности эпителиальных клеток поддерживается порочный круг эндотелиита, усиливающего тромботическое воспаление [3]. Предполагается, что это служит сигналом для восстановления контроля над ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), которая, в свою очередь, активирует кардио- и висцеропротекторные механизмы [11]. Конечно, Скорость и тяжесть COVID-19 также частично связаны с индивидуальным состоянием каждого организма и активацией провоспалительных и иммуноактивных цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и других [6,13]. При гиперактивности генов цитокинов у пациентов наблюдается их повышенная продукция. Этот цитокиновый шторм приводит к самоподдерживающемуся воспалительному процессу, который, в свою очередь, приводит к распространенному эндovasкулярному тромбозу и, в крайних случаях, к полиорганной недостаточности [17]. Вирус связывается с рецепторами АПФ II и нарушает регуляцию РААС. Известно, что рецепторы АПФ II обильно экспрессируются в сердечном и почечном эпителии. COVID-19 негативно влияет на их активность и приводит к значительным изменениям [19]. Кроме того, изменения в РАС под влиянием вируса приводят к ряду клинических симптомов, включая нарушение функции почек во всех областях, находящихся под его контролем [10,15]. Это связано с чрезмерной активацией калликреин-кининовой системы, в частности брадикинина, в воспалительной среде, что приводит к развитию отека легких. В результате нарушения кардиопротекторного эффекта этой системы под влиянием вируса у пациентов развивается гипокалиемия, гипотония, аритмия, а эти состояния, в свою очередь,

приводят к осложнениям сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [20]. Вышеуказанные состояния выявляются у 20-30% пациентов, госпитализированных из-за вируса, а у тех, кто ранее имел проблемы с сердцем и почками, этот показатель достигает 50%. Хотя патофизиология сердечно-сосудистых заболеваний, как и других форм болезни, многофакторна, как отмечалось выше, она связана с высокой экспрессией рецепторов АПФ II в кардиомиоцитах и фибробластах сердечной ткани. Это подтверждается также прямым воздействием вируса на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, а также на сердце. Развитие миокардита обусловлено вирусной нагрузкой и, под ее влиянием, воспалением или активацией клеток иммунной системы в коронарных артериях и миокарде вследствие инфекции. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания увеличивается ишемия миокарда, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями при отсутствии адекватной терапии может развиваться инфаркт миокарда [16,9]. COVID-19 негативно влияет на их активность и приводит к значительным изменениям [19]. Кроме того, изменения в РАС под воздействием вируса приводят к ряду клинических симптомов, включая нарушение функции почек во всех областях, находящихся под ее контролем [10,15]. Это связано с чрезмерной активацией калликреин-кининовой системы, в частности брадикинина, в воспалительной среде, что приводит к развитию отека легких. В результате нарушения кардиопротекторного эффекта этой системы под воздействием вируса у пациентов развивается гипокалиемия, гипотония, аритмия, а эти состояния, в свою очередь, приводят к осложнениям сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [20]. Вышеуказанные состояния выявляются у 20-30% пациентов, госпитализированных из-за вируса, а у тех, кто ранее имел проблемы с сердцем и почками, этот показатель достигает 50%. Хотя патофизиология сердечно-сосудистых заболеваний, как и других форм болезни, многофакторна, как отмечалось выше, она связана с высокой экспрессией рецепторов АПФ II в кардиомиоцитах и фибробластах сердечной ткани. Это также подтверждается прямым воздействием вируса на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, а также на сердце. Развитие миокардита обусловлено вирусной нагрузкой и, под ее влиянием, воспалением или активацией клеток иммунной системы в коронарных артериях и миокарде вследствие инфекции. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания усиливается ишемия миокарда, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями при отсутствии адекватной терапии может развиваться инфаркт миокарда [16,9]. COVID-19 негативно влияет на их активность и приводит к значительным изменениям [19]. Кроме того, изменения в РАС под воздействием вируса приводят к ряду клинических симптомов, включая нарушение функции почек во всех областях, находящихся под ее контролем [10,15]. Это связано с чрезмерной активацией

калликреин-кининовой системы, в частности брадикинина, в воспалительной среде, что приводит к развитию отека легких. В результате нарушения кардиопротекторного эффекта этой системы под воздействием вируса у пациентов развивается гипокалиемия, гипотония, аритмия, а эти состояния, в свою очередь, приводят к осложнениям сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [20]. Вышеуказанные состояния выявляются у 20-30% пациентов, госпитализированных из-за вируса, а у тех, кто ранее имел проблемы с сердцем и почками, этот показатель достигает 50%. Хотя патофизиология сердечно-сосудистых заболеваний, как и других форм болезни, многофакторна, как отмечалось выше, она связана с высокой экспрессией рецепторов АПФ II в кардиомиоцитах и фибробластах сердечной ткани. Это также подтверждается прямым воздействием вируса на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, а также на сердце. Развитие миокардита обусловлено вирусной нагрузкой и, под ее влиянием, воспалением или активацией клеток иммунной системы в коронарных артериях и миокарде вследствие инфекции. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания усиливается ишемия миокарда, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями при отсутствии адекватной терапии может развиваться инфаркт миокарда [16,9]. По мере прогрессирования заболевания ишемия миокарда усиливается, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями инфаркт миокарда может развиваться при отсутствии соответствующей терапии [16,9]. По мере прогрессирования заболевания ишемия миокарда усиливается, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями инфаркт миокарда может развиваться при отсутствии соответствующей терапии [16,9].

Вышеизложенное подтверждает, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее все органы. Однако до настоящего времени в Узбекистане не проводились исследования, позволяющие определить, какие внутренние органы, помимо легких, наиболее подвержены повреждению этой инфекцией у относительно здоровых людей. С этой точки зрения, изучение поражения почек у пациентов с COVID-19 также имеет большое научное и практическое значение.

Цель исследования: Прогнозирование развития хронической болезни почек у пациентов с диагностированной почечной дисфункцией после коронавирусной инфекции. Материалы и методы исследования: Источником исследования послужил 121 пациент с микро- и макроальбуминурией (выше 30 мг/л) в суточной моче, проходившие лечение от COVID-19 и впоследствии наблюдавшиеся в Бухарском региональном центре инфекционных заболеваний и Бухарском региональном многопрофильном медицинском центре, без сопутствующих заболеваний. Средний возраст пациентов составил $33,1 \pm 0,8$ года, 65 мужчин и 56 женщин. Среди них было 7 пациентов с легкой, 27 с

умеренной и 87 с тяжелой формами COVID-19. Через шесть месяцев после выписки из больницы у пациентов с COVID-19 с нарушенной функцией почек без сопутствующих заболеваний, помимо корреляционного анализа и логистической регрессии, до и после антиоксидантной нефропротекторной терапии проводили иммуноферментный анализ сывороточного цистатина-С, интерлейкина-6, малонового диальдегида, мочевой нефринурии и коллагена IV. В качестве контрольной группы наблюдали пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции, которые не получали антиоксидантную терапию, поскольку у этой группы пациентов уровни показателя окислительного стресса малонового диальдегида были близки к референсным значениям.

Пациентам был назначен кверцетин 500 мг в капсулах два раза в день в качестве антиоксидантного и нефропротекторного средства. Этот препарат, помимо антиоксидантного и нефропротекторного действия, блокирует метаболизм арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь и ингибирует синтез лейкотриенов, серотонина и других воспалительных медиаторов.

В дополнение к корреляционному анализу и логистической регрессии, для прогнозирования развития хронической болезни почек у пациентов с нарушенной функцией почек без сопутствующих заболеваний, перенесших COVID-19, использовались ROC-кривые.

Иммуноферментный анализ (ELISA) проводился в лаборатории Бухарской региональной многопрофильной клинической больницы на приборе Cobas-6000 (Roche, Германия). Уровень цистатина С в сыворотке определялся иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностического набора DiaSys (Германия). Нормальные значения составляли 0,58–1,02 мг/мл (Ноек, 2003).

Расчет скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле, рекомендованной Хоеком и др., на основе уровня цистатина С в крови: скорость клубочковой фильтрации [мл/мин/1,73 м²] = (80,35/цистатин С [мг/мл]) – 4,32.

Анализ и обсуждение результатов исследования. Как известно, креатинин на протяжении многих лет используется в качестве основного маркера для оценки почечной дисфункции. Однако быстрые изменения его показателей в организме по различным причинам создают ряд неопределенностей в оценке почечной дисфункции. Поэтому в последние годы для оценки почечной дисфункции рекомендуется цистатин С, поскольку он является более надежным маркером, чем креатинин. Мы изучили показатели почечной дисфункции у пациентов, включенных в исследование, по уровням креатинина и цистатина С до и после лечения и сравнили результаты. Результаты представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1.

Показатели почечной дисфункции у пациентов, включенных в исследование, до и после лечения.

Показатели	Количество пациентов с почечной дисфункцией, n=121						Р (надежность различий между группами)
	COVID-19, легкая форма, n=7		COVID-19, умеренная степень тяжести, n=27		COVID-19, тяжелая форма, n=87		
	Перед лечением	После лечения	Перед лечением	После лечения	Перед лечением	После лечения	
Креатинин, ммоль/л	70,2±3,4	60,2±2,1*	90,4±4,2	73,6±3,4**	101,6±6,4	88,3±4,5**	p1-2-3<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню креатинина, мл/мин/1,73 м2	120±2,8	126±3,1	99±2,5	118±2,8***	86±2,1	102±3,5**	p1-2-3<0,001
Цистатин S, мг/л	0,95±0,05	0,86±0,02	1,1±0,05	0,97±0,04*	1,28±0,06	1,05±0,02**	p2-3 < 0,05 p1-2 < 0,05 p1-3<0,001

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину С, мл/мин/1,73м2	93±3,1	106±4,8*	76±3,6	90±3,4* *	62±4,9	81±4,1**	p1-2<0,01 p1-3<0,001 p2-3<0,05
--	--------	----------	--------	--------------	--------	----------	--------------------------------------

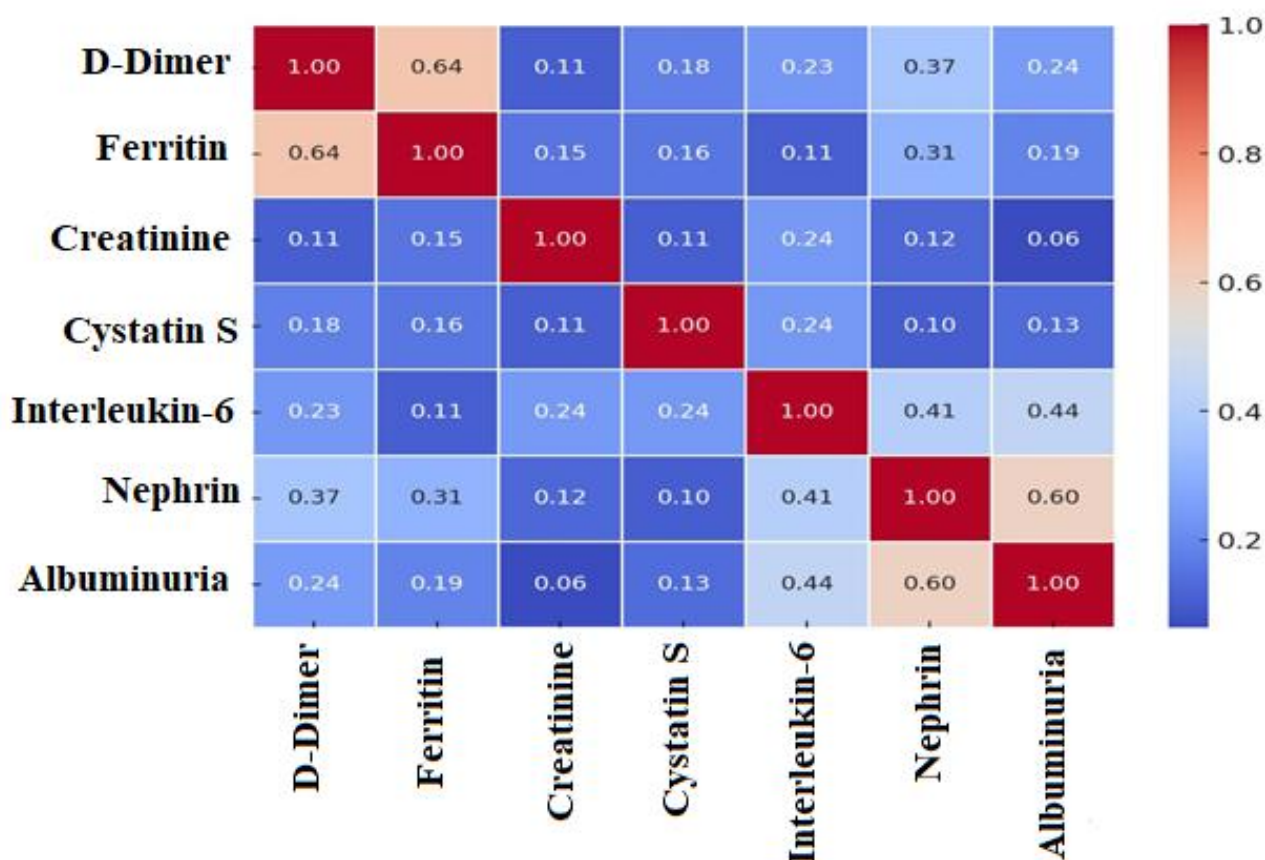
* - различия отражают достоверность различий между параметрами до и после лечения (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001).

Как показано в таблице, функциональное состояние почек у пациентов первоначально оценивалось по уровню креатинина до и после лечения. Уровень креатинина составлял 70,2±3,4 мкмоль/л у пациентов с легкой формой COVID-19, 90,4±4,2 мкмоль/л у пациентов со средней степенью тяжести и 101,6±6,4 мкмоль/л у пациентов с тяжелой степенью тяжести. При сравнении этих показателей во всех группах до лечения была отмечена высоконадежная разница (p1-2-3<0,001). После нефропротективного лечения в первой группе показатель изменился с 70,2±3,4 до 60,2±2,1 мкмоль/л, и разница была надежной (P<0,05). У пациентов с COVID-19 средней тяжести после лечения уровень креатинина снизился в 1,22 раза с 90,4±4,2 до 73,6±3,4 мкмоль/л, и наблюдалась значительная разница (p<0,01). В третьей группе он улучшился с 101,6±6,4 до 88,3±4,5 мкмоль/л до и после лечения, и различия были значительными (p<0,01). Расчетная скорость креатинин-индуцированной фракции (СКФ) до лечения составляла 120±2,8 мл, 99±2,5 мл и 86±2,1 мл на 1,73 м² площади поверхности тела в минуту в группах до лечения, соответственно. При сравнении результатов между группами наблюдалась высокосignificantная разница (p1-2-3<0,001). После лечения объем циркулирующей крови увеличился до 126±3,1 мл, 118±2,8 мл и 102±3,5 мл на 1,73 м² площади поверхности тела в минуту у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами COVID-19 соответственно. При сравнении с показателями до лечения различия в первой группе были статистически незначимыми (p>0,05), но во второй и третьей группах наблюдалось высокосignificantное различие (p<0,001). Уровень цистатина С у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами COVID-19 до лечения составлял 0,95±0,05 мг/л, 1,1±0,05 мг/л и 1,28±0,06 мг/л соответственно. Эти значения достоверно отличались друг от друга (p<0,05). Через шесть месяцев после лечения, хотя в первой группе показатель улучшился с 0,95±0,05 до 0,86±0,02 мг/л, различия не

были статистически значимыми. Во второй группе он снизился в 1,14 раза с $1,1 \pm 0,05$ до $0,97 \pm 0,04$ мг/л, и было обнаружено значимое различие ($p < 0,05$). У пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции клиренс креатинина после лечения улучшился в 1,22 раза с $1,28 \pm 0,06$ до $1,05 \pm 0,02$ мг/л, и было отмечено значимое различие ($p < 0,01$). Значения СКФ, рассчитанные с использованием цистатина С до и после лечения, составили $93 \pm 3,1$ мл, $76 \pm 3,6$ мл и $62 \pm 4,9$ мл на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела в минуту между группами, соответственно. При сравнении этих результатов с расчетной СКФ, вычисленной с использованием креатинина, во всех группах была обнаружена значительная разница ($p < 0,001$). Таким образом, целесообразно использовать цистатин С для выявления почечной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19, но считающихся относительно здоровыми. Цистатин С отличается от креатинина по надежности и чувствительности в выявлении существующей латентной почечной недостаточности. После шести месяцев наблюдения и лечения расчетная СКФ, вычисленная в минуту на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела у пациентов с легкой формой COVID-19 увеличился с $93 \pm 3,1$ мл до $106 \pm 4,8$ мл, что является статистически значимым различием ($p < 0,05$). У пациентов со средней формой заболевания он увеличился с $76 \pm 3,6$ до $90 \pm 3,4$ мл через шесть месяцев, что также является статистически значимым различием ($p < 0,01$). У пациентов с тяжелой формой заболевания объем циркулирующей спинномозговой жидкости (eSCF) составлял $62 \pm 4,9$ мл до лечения и $81 \pm 4,1$ мл после лечения, что также является статистически значимым различием ($p < 0,01$).

Перед изучением прогностических моделей мы исследовали степень взаимосвязи между различными биомаркерами у 121 пациента, находившегося под нашим наблюдением. Результаты представлены на рисунке 1.

Рисунок 1. Корреляция между выявленными биомаркерами.



Корреляционный анализ выявил умеренно сильную корреляцию между нефрином и альбуминурией ($r=0,6$, $p<0,05$), слабую корреляцию между интерлейкином-6 и нефрином ($r=0,41$, $p<0,05$), слабую корреляцию между альбуминурией и интерлейкином-6 ($r=0,44$, $p<0,05$) и слабую корреляцию между нефрином и D-димером ($r=0,31$, $p>0,05$). На основании полученных результатов было проведено исследование эффективности различных маркеров в прогнозировании хронической болезни почек у 121 пациента с легкой, умеренной и тяжелой почечной дисфункцией, включенных в исследование, с

использованием ROC-кривой. Результаты представлены на рисунке 2.

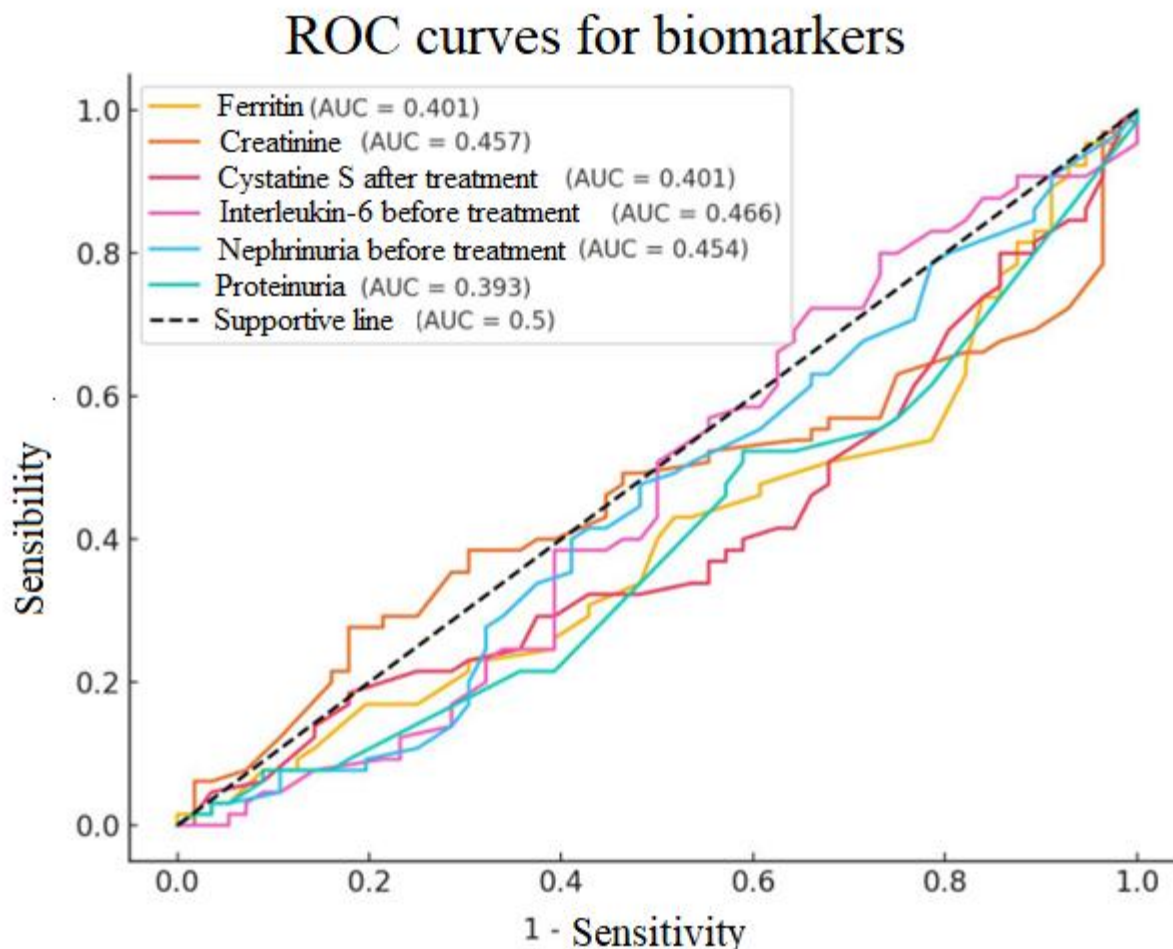


Рисунок 2. ROC-кривая биомаркеров, выявленных у наблюдаемых пациентов.

Как показано на рисунке, факторами, оказывающими наибольшее влияние на вероятность развития хронической болезни почек у этой категории пациентов, являются нефринурия (AUC = 0,454), интерлейкин-6 (AUC = 0,466), креатинин (AUC = 0,457) и цистатин С (AUC = 0,401). Даже незначительное превышение нормального уровня этих маркеров у относительно здоровых людей без сопутствующих заболеваний указывает на риск развития хронической болезни почек в будущем. Действительно, как мы отмечали в обзоре литературы, обнаружение вирусных фрагментов в почках пациентов, умерших от коронавируса, в том числе в подоцитах, подтверждает наши результаты. В этой группе пациентов наличие любых сопутствующих заболеваний ускоряет процесс в почках и служит стимулом для развития хронической болезни почек. Таким образом, выявление вышеуказанных маркеров в остром периоде заболевания требует мониторинга функционального состояния почек в динамике и нефропротективной терапии.

Наряду с ROC-анализом, мы провели логистический регрессионный анализ среди пациентов, включенных в исследование. Его результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты анализа логистической регрессии у пациентов, включенных в исследование.

Биомаркеры	Коэффициент (логистическая регрессия)
Цистатин S	-0.295
Нефрин	0,276
Альбуминурия	-0.226
Интерлейкин-6	0,004
Креатинин	0,003
Д-димер	-0.001
Ферритин	0,001

Эта модель является одним из типов анализа, используемых для прогнозирования течения заболевания у пациентов. Она считается надежной, если полученные результаты превышают 50%. В нашем логистическом регрессионном анализе такие маркеры, как нефрин (0,276), цистатин С (-0,295) и альбуминурия (-0,226), подтвердили высокую вероятность развития хронической болезни почек. Наши результаты составили 68%, что характеризовалось средней надежностью.

Мы хотели бы подчеркнуть, что ROC-анализ и логистическая регрессия не являются взаимоисключающими, а, наоборот, дополняют друг друга. Использование обоих методов дополнительно повышает вероятность выявления вероятности развития хронической болезни почек у наблюдаемых пациентов.

Заключение. Результаты показали, что у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами COVID-19 при определении почечной дисфункции с использованием СКФ, креатинина и цистатина С показатели значительно различались друг от друга с высокой степенью надежности. Анализ ROC-кривой у инфицированных пациентов показал, что нефрин, интерлейкин-6, креатинин и цистатин С играют важную роль в определении вероятности развития хронической болезни почек, в то время как анализ логистической регрессии показал, что такие маркеры, как нефрин, цистатин С и альбуминурия, играют важную роль в определении вероятности развития хронической болезни почек.

Ссылки

1. Грановская М.В., Заславская К.Я. COVID-19 – набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 1. Особенности полиорганных образований // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. Приложение. С. 3–9. DOI:<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-3-9>
2. Н.Г.Кульченко. Эпидемиология заболеваний почек у пациентов с covid-19. Исследования и практика в медицине 2020, т.7, №3, с. 74-82 Обзор<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7;>
3. Аккерман М. и др. Легочный сосудистый эндотелиит, тромбоз и ангиогенез при COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020; 383: 120–8. DOI:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
4. Бломберг Б, Мохн КГ, Брокстад КА, Чжоу Ф, Линхаузен ДВ, Хансен БА, Лартей С, Оньянго ТБ, Кувелькер К, Сэвик М и др. Длительный COVID в проспективной когорте пациентов, находящихся на домашней изоляции. Nat Med. 2021;27(9):1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3.
5. Карфи А., Бернабеи Р., Ланди Ф. Стойкие симптомы у пациентов после острого COVID-19. JAMA. 2022;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
6. Фагоне П., Чиурлео Р., Ломбардо С.Д., Якобелло К. и др. Транскрипционный ландшафт инфекции SARS-CoV-2 разрушает патогенные пути, активируемые вирусом, предлагает уникальные половые различия и предсказывает индивидуальные терапевтические стратегии. Autoimmun Rev. 2020; 19 (7): 102571. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102571>,
7. Джакоза А., Барриле Г.К., Гаспарри К., Перна С., Ронданелли М. Положительный эффект формы доставки экстрактов куркумы и босвеллии на основе лецитина при синдроме раздраженного кишечника после заражения COVID-19. Nutrients. 2025 Feb 18;17(4):723. doi: 10.3390/nu17040723. PMID: 40005051; PMCID: PMC11858738.
8. Хурме А., Виинанен А., Терастьярви Дж., Ялканен П., Фейт Т., Лейттыниemi Е., Вуоринен Т., Кантеле А., Окси Дж., Хе К., Юлкунен И. Состояние после COVID-19 в перспективных когортах стационарных и амбулаторных пациентов. Sci Rep. 2025, 26 февраля; 15 (1): 6925. doi: 10.1038/s41598-025-90819-1. PMID: 40011519.
9. kint.2020.04.003, Сала С., Перетто Г., Граменья М., Пальмизано А. и др. Острый миокардит, проявляющийся как обратный синдром Тако-Цубо у пациента с респираторной инфекцией SARS-CoV-2. Европейский суд по сердцу 2020; 41 (19): 1861–1862. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
10. Куба К., Имаи Й., Охто-Наканиши Т., Пеннингер Дж.М. Трилогия ACE2: пептидаза в ренин-ангиотензиновой системе, рецептор SARS и партнер для транспортеров аминокислот. Pharmacol Ther. 2010; 128 (1): 119–28. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003> 69.
11. Lax SF, Skok K., Zechner P., et al. Тромбоз легочной артерии при COVID-19 с летальным исходом: результаты проспективного одноцентрового клинико-патологического исследования. Ann Intern Med. 2020;173 (5): 350–61. DOI: <https://doi.org/10.7326/m20-2566>

12. Маркиш да Силва Б, Гамейру Х, Лей Тейшейра Х, Коста С, Бранку К, Оливейра Х, Бернарду Х, Маркиш Ф, Агапиту Фонсека Х, Лопеш ХА. Отдаленные результаты после ОПП у госпитализированных пациентов с COVID-19. Нефрология (англ. Ed). Февраль 2025 г.;45(2):150–158. doi: 10.1016/j.nefro.2025.01.009. PMID: 39986713.,
13. Мехта П., МакОли Д.Ф., Браун М., Санчес Э. и др. COVID-19: следует учитывать синдромы цитокинового шторма и иммуносупрессию. Lancet. 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
14. Стефания М.Н., Тома С., Бондор С.И., Мария Р.В., Флорин П., Адина М.М. Длительный COVID и поражение легких: годичное продольное исследование в реальных условиях. Medicina (Kaunas). 2025 Feb 10;61(2):304. doi: 10.3390/medicina61020304. PMID: 40005421; PMCID: PMC11857727.
15. Строун В.Б., Феррарио К.М., Таллант Э.А. Ангиотензин-(1-7) снижает рост гладких мышц после сосудистого повреждения. Гипертония. 1999; 33: 207–11 DOI:https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.1.207
16. Су Х., Ян М., Ван Ч., И ЛХ и др. Гистопатологический анализ почек 26 посмертных образцов пациентов с COVID-19 в Китае. Kidney Int. 2020; 98 (1): 219–27. DOI:https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.
17. Тан Н., Ли Д., Ван С., Сунь Ч. Аномальные параметры свертывания крови связаны с плохим прогнозом у пациентов с пневмонией, вызванной новым коронавирусом. Журнал тромбоземболии. 2020; 18 (4): 844–7. DOI: https://doi.org/10.1111/ jth.14768
18. Тран В.Т., Порше Р., Пане И., Раво П. Динамика симптомов постковидного заболевания с течением времени в проспективном электронном когортном исследовании ComPaRe по длительному COVID-19. Nat Commun. 2022;13:1812. doi: 10.1038/s41467-022-29513-z.//
19. Вадуганатан М., Вардени О., Мишель Т., МакМюррей Дж. Дж. В. и др. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с COVID-19. N Engl J Med. 2020; 382 (17): 1653–9. DOI:https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760
20. ван де Веердонк Ф., Нетеа М.Г., ван Деурен М. и др. Кинины и цитокины при COVID-19: комплексный патофизиологический подход. Препринты 2020. 2020040023. DOI:https://doi.org/10.20944/preprints202004.0023.v1
21. Всемирная организация здравоохранения (2021) Клиническое определение случая постковидного состояния, основанное на консенсусе Дельфи.https://www.who.int/publications-detail-redirect,