

Мензоров М. В.¹, Матюшина В. В.², Шутов А. М.¹, Горбунов М. В.¹, Мензоров В. М.³

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

² ООО «КатЛаб НН», Нижний Новгород, Россия

³ ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИСТАТИНА С ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Цель	Изучение возможностей использования уровня цистатина С (CYS) в сыворотке крови в ранней диагностике и прогнозировании острого повреждения почек (ОПП) и связанной с ним госпитальной летальности и риском смерти в 30-дневный период при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
Материал и методы	В исследование включены 98 пациентов с подозрением на ТЭЛА, из которых у 63 диагноз подтвержден, и они составили основную группу, остальные были исключены. Определяли CYS при поступлении, рассчитывали разницу (CYSdiff) между измеренным CYS и расчетным CYS, соответствующим скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 75 мл/мин/1,73 м ² (по развернутой в обратную сторону формуле CKD-EPI Cystatin C, 2012), оценивали расчетную СКФ как разницу между СКФ по CYS (CKD-EPI Cystatin C, 2012) и СКФ по креатинину (CKD-EPI, 2009). Оценку риска смерти в 30-дневный период проводили согласно действующим на момент госпитализации Рекомендациям по диагностике и лечению острой легочной эмболии ESC/ERS.
Результаты	ОПП диагностировано у 13 (21%) из 63 пациентов с ТЭЛА: 36 (57%) мужчин, возраст 67±12 лет. У 7 (54%) выявлено ОПП на фоне хронической болезни почек (ХБП), у 6 (46%) – впервые возникшее ОПП. Оценка уровня CYS обеспечивала раннюю диагностику, прогнозирование ОПП: AUC=0,70 (95% доверительный интервал – ДИ 0,57–0,81; p=0,009) оптимальная пороговая точка (ПТ) >2,55 мкг/мл (чувствительность 70%, специфичность 62%), и ОПП на фоне ХБП – AUC=0,78 (95% ДИ 0,65–0,88; p=0,001), ПТ >2,55 мкг/мл (чувствительность 86%, специфичность 62%). Аналогичные возможности в отношении ОПП установлены для CYSdiff: AUC=0,70 (95% ДИ 0,57–0,81; p=0,009), ПТ >1,62 мкг/мл с чувствительностью 69%, специфичностью 68%. В стационаре умерли 5 (9%) пациентов. Летальность была выше при ОПП ($\chi^2=5,8$; p=0,018). Уровни CYS, CYSdiff не прогнозировали госпитальную летальность (в обоих случаях p>0,05). Возможности pСКФdiff оказались неудовлетворительными в прогнозировании как ОПП, так и летальности (в обоих случаях p>0,05). Установлено, что CYS (AUC=0,76; 95% ДИ 0,63–0,85; p<0,001), ПТ >2,17 мкг/мл с чувствительностью 70%, специфичностью 70% и CYSdiff (AUC=0,77; 95% ДИ 0,64–0,86; p<0,001), ПТ >1,22 мкг/мл (чувствительность 70%, специфичность 70%), но не pСКФdiff были связаны с высоким риском смерти в 30-дневный период (p=0,804).
Заключение	Результаты исследования подтверждают эффективность оценки уровня CYS в ранней диагностике и прогнозировании ОПП, включая случаи на фоне ХБП. Точность прогнозирования может быть повышена при использовании CYSdiff. Уровень CYS не позволяет прогнозировать госпитальную летальность, но связан с высоким риском смерти в 30-дневный период при ТЭЛА.
Ключевые слова	Тромбоэмболия легочной артерии; острое повреждение почек; цистатин С; госпитальная летальность; риск смерти в 30-дневный период
Для цитирования	Menzorov M. V., Matyushina V. V., Shutov A. M., Gorbunov M. V., Menzorov V. M. Prognostic Value of Cystatin C in Pulmonary Embolism. Kardiologiya. 2025;65(9):36–44. [Russian: Мензоров М. В., Матюшина В. В., Шутов А. М., Горбунов М. В., Мензоров В. М. Прогностическое значение цистатина С при тромбоэмболии легочной артерии. Кардиология. 2025;65(9):36–44].
Автор для переписки	Мензоров Максим Витальевич. E-mail: menzorov.m.v@yandex.ru

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – широко встречающееся осложнение, распространенность которого демонстрирует значительный рост в последние годы, остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности и основной предотвратимой причиной летальных исходов у госпитализированных пациентов [1, 2].

По данным многоцентровых регистров, частота острого повреждения почек (ОПП) при легочной эмболии (ЛЭ) составляет 29–37%, при этом госпитальная летальность в этой группе достигает 30% [3, 4].

Стандартные методы диагностики, включая оценку уровня сывороточного креатинина (sCr) и динамики диуреза, требуют от нескольких часов до суток [5, 6]. Это может приводить к задержкам в назначении профилактических

и лечебных мероприятий, необходимых для предотвращения или ограничения прогрессирования осложнения [7]. Одним из перспективных подходов к решению указанной проблемы является использование биомаркеров, позволяющих осуществить раннее выявление и прогнозирование ОПП [8]. В настоящее время экспертами проанализированы и представлены как кандидаты для практического применения более десяти биомаркеров, в том числе цистатин С (CYS). Однако пока они не включены в критерии ОПП из-за «существующих пробелов в знаниях, требующих дальнейших исследований» [8, 9]. При ТЭЛА биомаркеры изучались лишь в одной работе, в которой для диагностики субклинического ОПП использовался липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) [10].

Цель

Изучение возможностей CYS сыворотки крови в ранней диагностике и прогнозировании ОПП и связанной с ним госпитальной летальности и риском смерти в 30-дневный период при ТЭЛА.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено с использованием открытого проспективного продольного когортного

дизайна. В исследование осуществлялся последовательный набор участников в 2018–2020 гг. на базе отделения кардиологии ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска».

Критериями включения в исследование служили наличие у пациента клинических признаков и симптомов, предполагающих ТЭЛА, с обязательным информированным согласием на участие.

Критериями исключения были возраст моложе 18 лет, беременность у женщин, наличие психических расстройств и острых инфекционных заболеваний.

Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

В исследование включены 98 пациентов с подозрением на ТЭЛА. Образцы крови для измерения уровня CYS брали при поступлении. У 63 пациентов диагноз ТЭЛА был подтвержден, и они составили основную группу, при неподтверждении ЛЭ участники исключались, а образцы утилизировались. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Среди 63 пациентов с ТЭЛА было 36 (57%) мужчин и 27 (43%) женщин, средний возраст составил 67 ± 12 лет. Распределение факторов риска (ФР) развития венозных

Центральная иллюстрация. Прогностическое значение цистатина С при тромбоэмболии легочной артерии

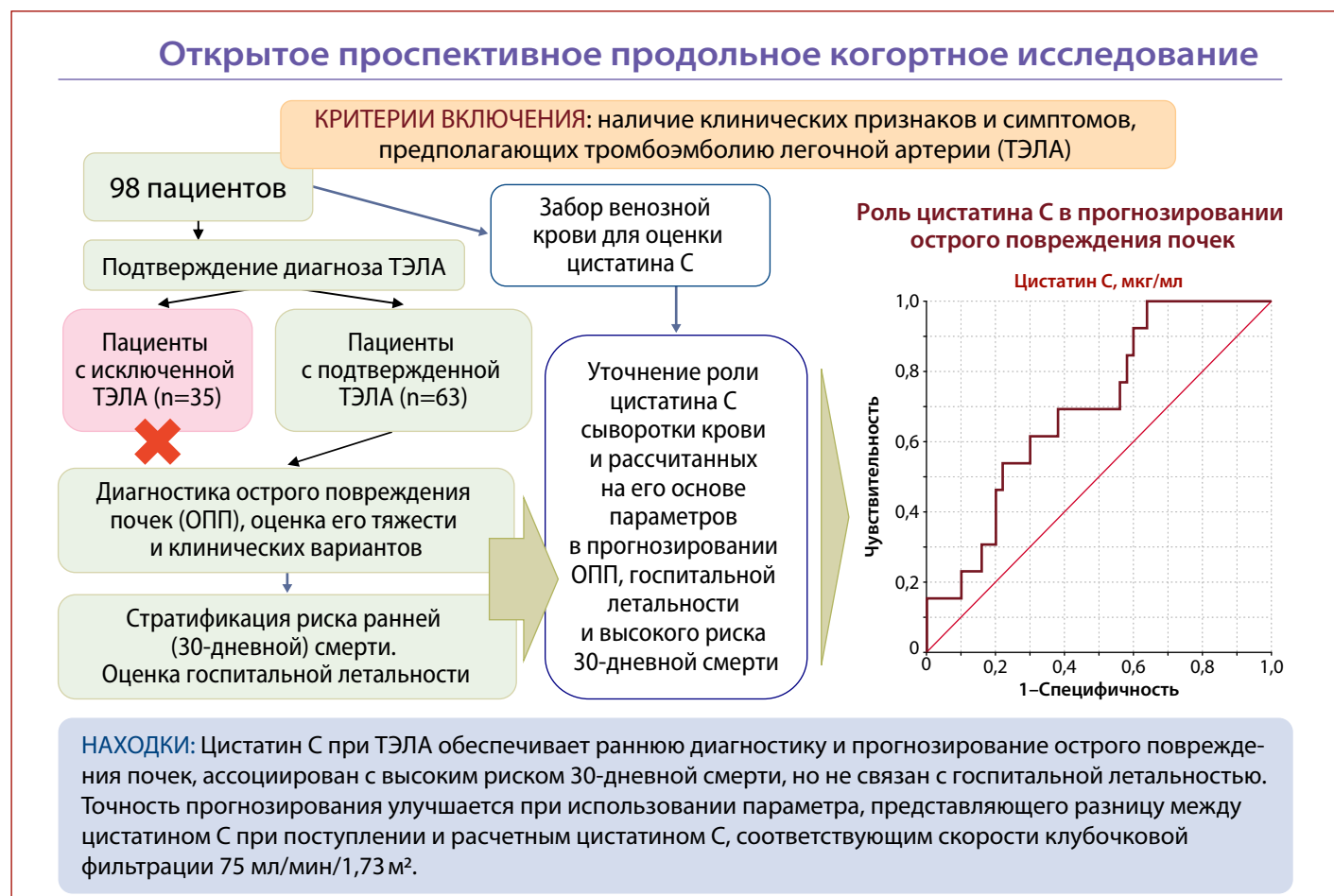
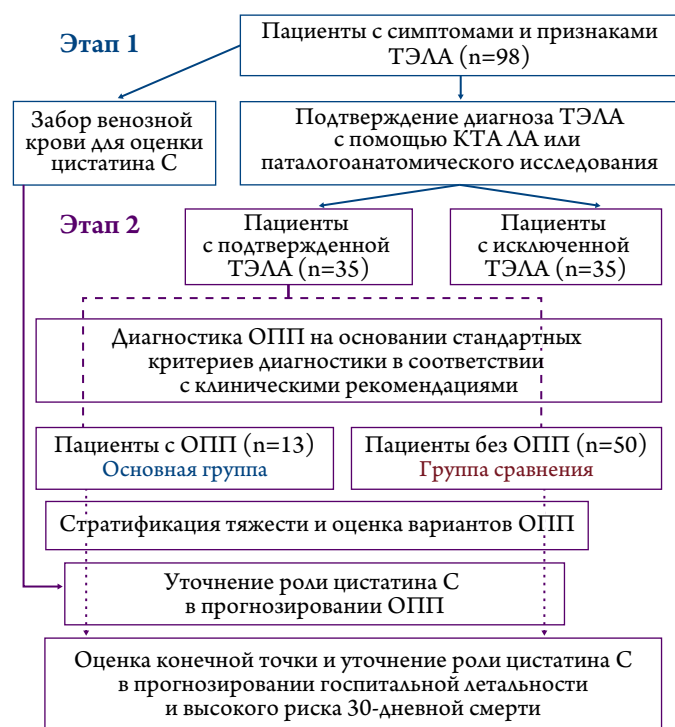


Рисунок 1. Дизайн исследования



ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;
КТА ЛА – компьютерная томография-ангиография легочной артерии; ОПП – острое повреждение почек.

тромбоэмболических осложнений было следующим: ожирение имелось у 44 (67%) пациентов, хроническая сердечная недостаточность – у 42 (67%), артериальная гипертензия – у 41 (65%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 20 (32%), ТЭЛА/тромбоз глубоких вен (ТГВ) в анамнезе – у 13 (21%), инсульт/транзиторная ишемическая атака – у 12 (19%), инфаркт миокарда – у 11 (17%), сахарный диабет – у 9 (14%), онкологические заболевания – у 9 (14%). Реже отмечались иммобилизация в предшествующие 12 мес – у 8 (13%), центральный венозный катетер – у 6 (9%), переливание крови, пороки сердца, применение гормональной терапии или пероральных контрацептивных средств, имплантация кардиальных устройств – в каждом случае у 2 (3%), аутоиммунные заболевания и ВИЧ имели по 1 (2%) обследованному. Среди сопутствующих заболеваний, за исключением тех, что были ФР венозных тромбоэмболических осложнений и перечислены выше, выявлены ишемическая болезнь сердца у 34 (54%) пациентов, фибрилляция предсердий – у 23 (36%), хроническая болезнь почек (ХБП) – у 18 (29%), анемия – у 14 (22%), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – у 8 (13%), хроническая obstructивная болезнь легких – у 6 (9%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – у 2 (3%).

Наиболее частыми симптомами и признаками ЛЭ были одышка – у 60 (95%), общая слабость – у 48 (76%), боль

в грудной клетке – у 37 (59%), цианоз – у 32 (51%). Реже наблюдались кашель – у 26 (41%), синкопе – у 17 (27%), головокружение – у 16 (25%), боль и асимметрия объема нижних конечностей или другие внешние признаки, заставляющие подозревать ТГВ, – у 13 (21%), лихорадка – у 12 (19%), влажные хрипы в легких – у 11 (17%), кровохарканье и увеличение шейных вен – у 7 (11%).

Проводили общеклинические, лабораторные и инструментальные обследования, включая компьютерную томографическую ангиографию легочной артерии (КТА ЛА), в соответствии со стандартом оказания помощи (табл. 1), а в случае летального исхода – патологоанатомическое исследование. Уровень СYS измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ЗАО «Вектор-Бест».

ТЭЛА диагностировали согласно «Рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ЛЭ, разработанным в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом» (2014, 2019 гг.) (ESC/ERS) [11, 12].

Во время пребывания в стационаре 38 (60%) пациентов получали респираторную поддержку, 6 (10%) – тромболитическую терапию, 11 (17%) – опиоидные наркотические анальгетики, 14 (22%) – симпатомиметики, 50 (79%) – парентеральные антикоагулянты, 56 (89%) – пероральные антикоагулянты, в том числе 38 (60%) – прямые пероральные антикоагулянты, 30 (48%) – антиагреганты, 57 (90%) – бета-адреноблокаторы, 46 (73%) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, 16 (25%) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 31 (49%) – диуретики, 44 (70%) – статины, 11 (17%) – кристаллоидный раствор внутривенно, 18 (29%) – антибиотики с парентеральным путем введения, 29 (46%) – ингибиторы протонного насоса, 5 (8%) – нестероидные противовоспалительные препараты с парентеральным путем введения, 2 (3%) – антиаритмические препараты.

Диагностику, оценку тяжести ОПП выполняли на основе динамики уровня sCr по «Клиническим практическим рекомендациям KDIGO по острому повреждению почек» (2012 г.) [5] и Национальным рекомендациям (2015 г.) [13], при формировании текста статьи учитывали обновленные отечественные Рекомендации (2020 г.) [6]. За исходный уровень sCr принимали значение при поступлении пациента с последующим анализом динамики показателя. Диурез как критерий диагностики ОПП не использовали из-за отсутствия показаний к катетеризации мочевого пузыря и невозможности почасового мониторинга в большинстве случаев.

Диагноз ХБП верифицировали на основе Национальных рекомендаций [14], используя госпитальные данные,

Таблица 1. Результаты физикального, лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с легочной эмболией (n=63)

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Объективный осмотр		Инструментальные исследования	
САД при поступлении, мм рт. ст.	120,6±23,4	Д-димер, нг/мл	3,70 [2,00; 4,00]
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	76,7±12,6	тропонин более 0,1 нг/мл, n (%)	23 (37)
частота дыхания при поступлении, в минуту	20±3	лейкоциты в моче, ед. в поле зрения	4,0 [2,0; 9,0]
частота сердечных сокращений при поступлении, уд/мин	96±21	эритроциты в моче, ед. в поле зрения	1,0 [0,0; 2,5]
насыщение (сатурация) крови кислородом, %	92±5	белок в моче, г/л	0,0 [0,0; 0,03]
Лабораторные исследования			
эритроциты, ×10 ¹² /л	4,40±0,60	диаметр восходящего отдела аорты, мм	34,9±3,6
гемоглобин, г/л	138,2±21,5	диаметр левого предсердия, мм	43,2 [38,0; 49,3]
лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,3 [7,1; 11,5]	диаметр правого желудочка, мм	35,0 [31,2; 38,0]
тромбоциты, ×10 ⁹ /л	213,0 [186,0; 263,0]	дисфункция правого желудочка, n (%)	35 (56)
скорость оседания эритроцитов, мм/ч	13,0 [8,0; 28,0]	диаметр правого предсердия, мм	42,0 [36,0; 58,0]
фибриноген, г/л	3,50 [2,90; 4,00]	фракция выброса левого желудочка, %	55,3±12,3
протромбиновый индекс, %	85,0 [70,0; 91,0]	конечный диастолический размер левого желудочка, мм	49,3±7,8
активированное частичное тромбопластиновое время, с	42,0 [33,0; 52,0]	индекс массы миокарда левого желудочка	105,5 [84,2; 137,7]
глюкоза, ммоль/л	6,42 [5,57; 8,67]	относительная толщина стенки левого желудочка	0,44 [0,39; 0,50]
натрий, ммоль/л	140,1±4,77	гипертрофия левого желудочка, n (%)	27 (43)
калий, ммоль/л	4,41 [4,01; 4,72]	диаметр легочной артерии, мм	26,2±3,6
общий белок, г/л	66,00±5,91	систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	50,0 [30,0; 65,0]
общий холестерин, ммоль/л	4,30 [3,36; 5,42]	митральная регургитация, n (%)	50 (80)
общий билирубин, мкмоль/л	14,0 [10,3; 20,1]	трикуспидальная регургитация, n (%)	59 (93)
аспартатаминотрансфераза, ед/л	26,6 [22,4; 39,4]	диаметр нижней полой вены, мм	20,6±3,8
аланинаминотрансфераза, ед/л	24,4 [16,1; 42,3]	любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, n (%)	43 (69)
креатинин при поступлении, мкмоль/л	109,6 [91,1; 124,3]	пораженные сегменты легкого справа/слева при КТА ЛА, ед.	4,0 [2,0; 6,0] / 3,0 [0,0; 5,0]
осмолярность, мосм/л	299,00±13,14	объем РКС при КТА ЛА, мл	80,0 [50,0; 80,0]

Данные представлены в виде М±SD или Me [ИКР]. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии; РКС – рентгеноконтрастное средство.

а также медицинскую документацию, включая электронные записи. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на основе sCr при поступлении (pСКФ) по формуле СКД-EPI [15].

Рассчитывали разницу (CYSdiff) между CYS сыворотки крови при поступлении пациента и расчетным CYS, соответствующим СКФ 75 мл/мин/1,73 м², определенным по формуле СКД-EPI Cystatin C [16].

Оценивали показатель pСКФdiff как разницу между СКФ, рассчитанной на основе CYS по формуле «СКД-EPI Cystatin C» (pСКФCYS), и СКФ по креатинину (pСКФ), принимая во внимание имеющиеся данные о возможностях в прогнозировании ОПП [17].

Первичной конечной точкой исследования являлась смерть в стационаре. Кроме того, рассчитывали риск ранней (в 30-дневный период) смерти согласно Рекомендациям ESC/ERS [11, 12]. К категории высокого риска относили пациентов с остановкой кровообращения, требующей проведения сердечно-легочной реанимации, обструктивным шоком или персистирующей гипотензией,

в остальных случаях диагностировали невысокий риск [11, 12]. Для уточнения прогноза при невысоком риске оценивали индекс тяжести ТЭЛА-PESI (со стратификацией на I-V классы тяжести); признаки дисфункции правого желудочка; наличие повышенного уровня тропонина в сыворотке крови [11, 12]. На основании этих данных формировали группы невысокого риска: 1) низкий риск: отсутствие всех трех параметров; 2) промежуточно-высокий риск: наличие всех трех параметров; 3) промежуточно-низкий риск: все остальные случаи [11, 12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica 10.0 и MEDCALC 11.6. Для нормально распределенных данных результаты представлены как среднее арифметическое (М) ± стандартное отклонение (SD), для ненормально – медиана (Me) и интерквартильный размах – ИКР [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Различия несвязанных переменных оценивали с использованием критерия t Стьюдента или критерия U Манна-Уитни в зависимости от вида распределения. Для качественных признаков

Таблица 2. Цистатин С у пациентов с легочной эмболией при ОПП, его вариантах и в отсутствие осложнения

Параметр	Группа пациентов с ТЭЛА				p*	p**	p***
	нет ОПП (n=50)	ОПП (n=13)	ОПП на фоне предшествующей ХБП (n=7)	впервые возникшее ОПП (n=6)			
CYS, мкг/мл	2,21 [1,64; 2,93]	3,13 [1,96; 3,52]	3,24 [2,56; 4,16]	2,34 [1,90; 3,29]	0,030	0,018	0,434

Данные представлены в виде Ме [ИКР]. ОПП – острое повреждение, CYS – цистатин С сыворотки крови; ХБП – хроническая болезнь почек. * – сравнение групп пациентов с ОПП и без ОПП; ** – сравнение групп пациентов с ОПП на фоне предшествующей ХБП и без ОПП; *** – сравнение групп пациентов с впервые возникшим ОПП и без ОПП.

применяли критерий хи-квадрат Пирсона. В однофакторном корреляционном анализе использовали критерий Пирсона (для параметрических данных) или критерий тау Кендалла (Kendall Tau) – при ненормальном распределении. Прогнозирование событий на основе отдельных факторов проводили методом логистической регрессии, результат представляли как отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Площадь под ROC-кривой (AUC) использовали для оценки прогностического качества моделей, результаты представляли как AUC (95% ДИ). Критерий Юдена применяли для определения оптимальной пороговой точки в однофакторных моделях; указывали чувствительность и специфичность с 95% ДИ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

Результаты

Время от появления симптомов и признаков заболевания до поступления в стационар и постановки диагноза ТЭЛА составило 5 (2–9) дней.

ОПП диагностировано у 13 (21%) из 63 пациентов с ТЭЛА. Преобладала I стадия тяжести – у 11 (85%) обследованных, по одному пациенту имели II и III стадии.

На фоне предшествующей ХБП ОПП развилось в 7 (54%) случаях (ОПП на фоне ХБП), без предшествующей ХБП – у 6 (46%) обследованных (впервые возникшее ОПП).

Концентрация CYS составила 2,49 [1,69; 3,24] мкг/мл и не зависела от наличия сопутствующей патологии за исключением ХБП, при которой уровень биомаркера был выше (2,84 [1,94; 3,70] и 2,20 [1,65; 2,80], $p=0,003$). Установлена прямая связь между концентрацией CYS и значением sCr при поступлении (Kendall Tau=0,21; $p=0,015$) и обратная с pСКФ (Kendall Tau=–0,19; $p=0,025$). Уровень CYS при ОПП и ОПП на ХБП был выше, чем у пациентов без осложнения, подобная разница отсутствовала при впервые возникшем ОПП (табл. 2).

В рамках изучения наличия ассоциации между CYS и ОПП, ОПП на фоне ХБП был проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой для CYS в отношении прогнозирования, ранней диагностики ОПП составила 0,70 (95% ДИ 0,57–0,81; $p=0,009$), оптимальной пороговой точкой был уровень биомаркера >2,55 мкг/мл (чувствительность 70%; 95% ДИ 0,39–0,91, специфичность 62%; 95% ДИ 0,47–0,75). Аналогичным образом доказаны возможности CYS в отношении ОПП на фоне предшествующей ХБП: площадь под ROC-кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,65–0,88; $p=0,001$), оптималь-

Рисунок 2. Роль цистатина С в прогнозировании острого повреждения почек (А) и острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек (Б) при легочной эмболии

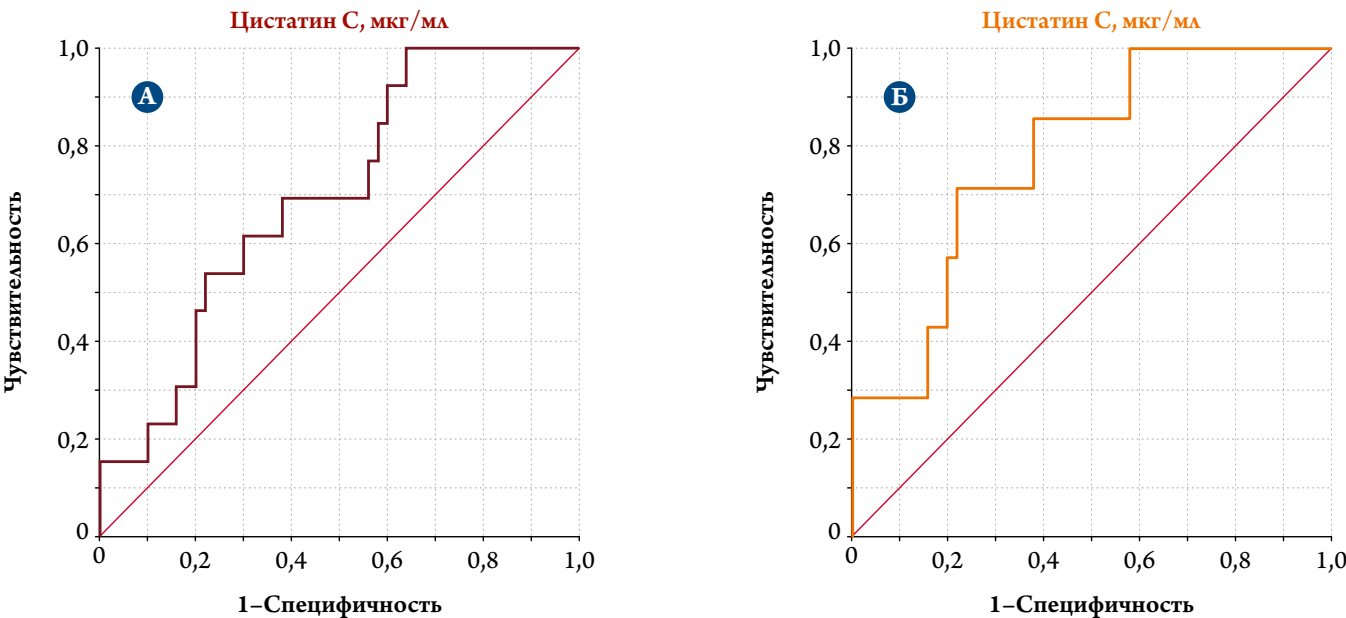


Таблица 3. Возможности CYS, CYSdiff, pСКФdiff в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с легочной эмболией

Показатель	AUC	95% ДИ	p
CYS	60	47–72	0,297
CYSdiff	60	46–72	0,300
pСКФdiff	63	50–75	0,445

CYS – цистатин С сыворотки крови; CYSdiff – разница между цистатином С сыворотки крови, забранной при поступлении пациента, и базальным цистатином С, соответствующим СКФ 75 мл/мин/1,73 м²; pСКФdiff – разница между СКФ, оцененной на основе цистатина С, и СКФ, рассчитанной на основе креатинина сыворотки крови; AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал.

ной пороговой точкой был уровень параметра более 2,55 мкг/мл (чувствительность 86%; 95% ДИ 0,42–0,97, специфичность 62%; 95% ДИ 0,47–0,75). Уровень CYS более 2,55 мкг/мл был связан с существенным повышением риска развития ОПП (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,01–13,96; p=0,049) и ОПП на фоне ХБП (ОШ 9,8; 95% ДИ 1,04–92,14; p=0,041).

Медиана CYSdiff составила 1,55 [0,68; 2,32] мкг/мл. При ОПП уровень параметра был выше (2,11 [1,05; 2,52] и 1,28 [0,64; 1,97] мкг/мл, p=0,030).

Медиана pСКФCYS оказалась более чем в 2 раза меньше, чем медиана pСКФ (22 [15; 37] и 54 [40; 67] мл/мин/1,73 м², p<0,001). Уровень pСКФdiff составил –17 [–35; 10] мл/мин/1,73 м². pСКФdiff менее –35 мл/мин/1,73 м² наблюдалось у 22 (35%) пациентов и фиксировалось в 1,4 раза чаще при ОПП – у 6 из 13 (46%) по сравнению с 16 из 50 (32%) без ОПП, однако различия были недостоверными ($\chi^2=0,91$; p=0,340).

Был проведен ROC-анализ для оценки возможностей CYSdiff, pСКФdiff в ранней диагностике, прогнозировании ОПП. Площадь под ROC-кривой для CYSdiff составила 0,70 (95% ДИ 0,57–0,81; p=0,009), оптимальной пороговой точкой в отношении прогнозирования, ранней диагностики ОПП был уровень CYSdiff более 1,62 мкг/мл с чувствительностью 69% (95% ДИ 0,39–0,91%) и специфичностью 68% (95% ДИ 0,53–0,80%). В то же время параметр pСКФdiff неудовлетворительно прогнозировал ОПП при ТЭЛА: AUC=0,50 (95% ДИ 0,37–0,63; p=1,000).

За период стационарного лечения, продолжительность которого составила 13 [11; 15] дней, умерли 5 (9%) пациентов с ЛЭ. Четверо (80%) из 5 умерших и 9 (15%) из 58 выживших имели ОПП, соответственно госпитальная летальность при наличии данного осложнения была выше, чем в его отсутствие ($\chi^2=5,8$; p=0,018). Уровень CYS у умерших и выживших был сопоставим (2,71 (2,54–3,13) и 2,26 (1,66–3,3) 95% ДИ мкг/мл, p=0,468).

В рамках изучения связи между CYS, CYSdiff, pСКФdiff и госпитальной летальностью был выполнен ROC-анализ (табл. 3), по результатам которого возможности всех перечисленных параметров в прогнозировании госпитальной летальности оказались неудовлетворительными.

У 18 (28%) пациентов с ЛЭ был высокий риск смерти в 30-дневный период, у 25 (40%) – промежуточно-высокий, у 10 (16%) – промежуточно-низкий и у 10 (16%) – низкий. Медиана индекса тяжести PESI у пациентов с ТЭЛА составила 95,0 [74,0; 129,0] балла. Установлена прямая связь между CYS и PESI (Kendall Tau = 0,19; p=0,026), степенью риска ранней смерти (Kendall Tau = 0,22; p=0,011).

В рамках гипотезы о наличии ассоциации между CYS, pСКФdiff, CYSdiff и высоким риском смерти в 30-дневный период был проведен ROC-анализ. Для параметра CYS площадь под кривой составила 0,76 (95% ДИ 0,63–0,85; p<0,001), оптимальной пороговой точкой был уровень биомаркера >2,17 мкг/мл с чувствительностью 70% (95% ДИ 0,53–0,83%), специфичностью 70% (95% ДИ 0,47–0,87%). Аналогичная картина наблюдалась для CYSdiff: AUC=0,77 (95% ДИ 0,64–0,86; p<0,001), оптимальная пороговая точка >1,22 мкг/мл (чувствительность 70%; 95% ДИ 0,53–0,83% и специфичность 70%; 95% ДИ 0,47–0,89%), но не для pСКФdiff: AUC=0,52 (95% ДИ 0,39–0,65; p=0,804).

Обсуждение

Частота ОПП при ТЭЛА варьирует от 5 до 37% [3, 4], в нашем исследовании – 21%. Диагностика ОПП в настоящее время основана на определении уровня sCr или снижении диуреза [5, 6], но оба показателя имеют ограничения [8, 18]. Уровень sCr запаздывает на 24–36 ч, его точность снижается при сепсисе, заболеваниях печени, гиперволемии, мышечной атрофии и приеме определенных препаратов [8, 18]. Диурез, хотя и обладает прогностической значимостью, редко используется в кардиологической практике из-за отсутствия показаний к катетеризации мочевого пузыря, а также вариабельности под влиянием диуретиков, гиповолемии, стресса и других факторов [19, 20]. Кроме того, повреждение эпителия канальцев может протекать без диагностически значимых изменений стандартных маркеров, что приводит к субклиническому течению процесса [8].

В 2020 г. эксперты ADQI предложили дополнить функциональные маркеры биомаркерами повреждения почек для повышения точности диагностики, оценки тяжести и уточнения механизмов ОПП [9]. Российские

рекомендации 2020 г. также предлагают обеспечивать мониторинг биомаркеров в течение 48 ч, выделяя CYS как перспективный маркер [6]. Его уровень, в отличие от sCr, в меньшей степени зависит от питания, возраста, массы тела и хронических заболеваний, но может изменяться при приеме глюкокортикоидов, дисфункции щитовидной железы, ожирении и гипоальбуминемии [8, 21]. По мнению российских экспертов, при ОПП CYS имеет преимущество перед sCr, поскольку «отсутствует период кумуляции при снижении СКФ» [22]. В обзоре 2024 г., посвященном биомаркерам ОПП, М. Ostermann и соавт. [8] отметили CYS как важный инструмент для диагностики и оценки тяжести ОПП, особенно у госпитализированных пациентов и в блоках интенсивной терапии.

В нашей работе уровень CYS был выше у пациентов с ОПП, а значение более 2,55 мкг/мл обеспечивало раннюю диагностику и прогнозирование этого осложнения. Единственное исследование, посвященное биомаркерам ОПП при ТЭЛА, оценивало NGAL, что исключает прямое сравнение с нашей работой [10]. Полученные нами данные согласуются с результатами метаанализов. В одном из них (19 исследований, 3336 пациентов) показано, что CYS надежен для прогнозирования ОПП [23]. В другом (24 исследования, 3427 пациентов после кардиохирургических вмешательств) CYS >1,2 мкг/мл продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность для раннего выявления ОПП [24].

В рамках почечного континуума ОПП и ХБП взаимосвязаны: у пациентов с ХБП повышен риск развития ОПП, а неразрешенное ОПП может вести к острой болезни почек и ХБП [25]. В нашей работе частота развития ХБП составила 29%, что соответствует данным литературы [3, 26]. Уровень CYS у пациентов с ХБП был выше, а его значение более 2,55 мкг/мл прогнозировало ОПП на фоне ХБП. Схожий результат показали Y. Hu и соавт. [27] у пациентов блока интенсивной терапии: CYS >2,86 мкг/мл был связан с ОПП на фоне ХБП.

CYS рассматривается как альтернативный маркер функции почек при ХБП [28], при этом рассчитанная на его основе СКФ может быть ниже, чем рассчитанная по sCr, что связано с повышенным риском неблагоприятных исходов [29]. L.W. Zhang и соавт. [17] показали, что разница между СКФ на основе CYS и sCr (pСКФdiff) менее –15 мл/мин/1,73 м² прогнозировала развитие ОПП после введения контрастного вещества. В нашем исследовании pСКФdiff < –35 мл/мин/1,73 м² выявлена у 35% обследованных, при ОПП – у 46%, однако параметр не продемонстрировал прогностической ценности. Хотя показатель pСКФdiff может быть полезен при плановых вмешательствах, его применение в urgentных случаях, вероятно, ограничено из-за вариабельности сроков госпитализации, времени развития ОПП и его многофакторной природы.

В случае, если имеется только одно определение креатинина, для диагностики ОПП используют в качестве исходного – базальный (расчетный) креатинин, соответствующий СКФ 75 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD [5, 30]. Аналогичным образом, в нашем исследовании, где CYS определялся однократно, мы применили обратную формулу CKD-EPI Cystatin C [16] для расчета базального CYS с последующей оценкой разницы с CYS сыворотки крови, взятой при поступлении пациента. Получившийся параметр CYSdiff более 1,62 мкг/мл позволял надежно прогнозировать ОПП с сопоставимой чувствительностью и более высокой специфичностью, чем CYS.

Ведущие эксперты отмечают, что биомаркеры повреждения почек могут использоваться не только для ранней диагностики ОПП, но и для определения его этиологии, фенотипов, прогнозирования исходов, а также контроля профилактики и лечения [8, 9]. М. Kostrubiec и соавт. [10] показали, что уровень CYS >1,9 мкг/мл прогнозирует 30-дневную смертность у пациентов с ТЭЛА и ассоциирован с почти 5-кратным ее риском; аналогичные данные получены для NGAL. N.D. Baykal и соавт. [31] выявили схожую связь между уровнем гипоксией-индуцированного фактора-1 альфа, NGAL и расчетным риском смерти в 30-дневный период. В нашем исследовании уровень CYS у умерших в стационаре имел тенденцию к повышению, но разница была недостоверной. Возможности CYS, CYSdiff, pСКФdiff в прогнозировании госпитальной летальности оказались неудовлетворительными, что, вероятно, обусловлено небольшим размером выборки, малым числом умерших в стационаре пациентов. В то же время CYS, а особенно CYSdiff надежно выделяли пациентов с высоким риском смерти в 30-дневный период.

Рост числа исследований по биомаркерам ОПП и их способность выявлять ранние фазы заболевания открывают им путь в клиническую практику. Многие эксперты считают этот подход готовым для повседневного использования в сочетании с традиционными тестами [32, 33]. Однако существуют барьеры для внедрения: вариабельность эффективности биомаркеров в зависимости от когорты пациентов, времени забора материала, лабораторной методики; отсутствие стандартизированных порогов, реактивов и устройств, одобренных регуляторами; высокая стоимость [8].

Ограничения исследования

Исследование имело ряд ограничений. Одним из них является небольшой объем выборки, малое число случаев госпитальной летальности и отдельных клинических вариантов ОПП, что могло повлиять на оценку их связи с показателями CYS, CYSdiff и pСКФdiff.

Нехарактерно высокая доля пациентов с высоким (28%) и промежуточно-высоким (40%) риском смерти,

вероятно, обусловлена проведением исследования в кардиологическом отделении – центре маршрутизации, куда поступают наиболее тяжелые пациенты из прикрепленных медицинских учреждений (обслуживаемая популяция почти 300 тыс. человек).

Дополнительным ограничением явилась сложность дифференциальной диагностики ОПП и ХБП у пациентов с ТЭЛА. Отсутствие данных о предшествующих уровнях креатинина, необходимость в ряде случаев использования расчетных значений, сложность установления временных взаимоотношений между сердечно-сосудистыми осложнениями и нарушением функции почек и невысокая частота амбулаторной диагностики ХБП также могли повлиять на точность оценки.

Заключение

Результаты исследования подтверждают эффективность цистатина С в ранней диагностике и прогнозировании острого повреждения почек, включая случаи

на фоне хронической болезни почек. Точность прогнозирования может быть улучшена за счет использования параметра, представляющего разницу между уровнем цистатина С в сыворотке крови при поступлении и расчетным уровнем цистатина С, соответствующим скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин/1,73 м². Роль цистатина С в прогнозировании госпитальной летальности не нашла подтверждения, при этом уровень цистатина С более 2,17 мкг/мл был ассоциирован с высоким риском смерти в 30-дневный период при тромбоэмболии легочной артерии.

Финансирование

Внешнее финансирование отсутствует.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wendelboe A, Weitz JI. Global Health Burden of Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2024;44(5):1007–11. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.320151
- Sidney S, Lee C, Liu J, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Rana JS. Age-Adjusted Mortality Rates and Age and Risk-Associated Contributions to Change in Heart Disease and Stroke Mortality, 2011–2019 and 2019–2020. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e223872. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3872
- Murgier M, Bertoletti L, Darmon M, Zeni F, Valle R, Del Toro J et al. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *International Journal of Cardiology*. 2019;291:121–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.04.083
- Menzorov M.V., Filimonova V.V., Erlikh A.D., Barbarash O.L., Berns S.A., Shmidt E.A. et al. Incidence and prognostic value of acute kidney injury in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S1):7–16. [Russian: Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А. и др. Частота и прогностическое значение острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S1):7–16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4864
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease : Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
- Association of Nephrologists. Clinical Guidelines. Acute Kidney Injury (AKI). 2020. Av. at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. [Russian: Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). 2020. Доступно на: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf]
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828
- Ostermann M, Legrand M, Meersch M, Srisawat N, Zarbock A, Kellum JA. Biomarkers in acute kidney injury. *Annals of Intensive Care*. 2024;14(1):145. DOI: 10.1186/s13613-024-01360-9
- Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Network Open*. 2020;3(10):e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
- Kostrubiec M, Łabek A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*. 2012;98(16):1221–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301884
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–69, 3069a–3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G. et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology*. 2016;20(1):79–104. [Russian: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016;20(1):79–104]. DOI: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
- Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu. et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115. [Russian: Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга

- га, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;16(1):89–115]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
15. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(4):622–7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
16. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(1):20–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1114248
17. Zhang L-W, Luo M-Q, Zeng J-L, You Z-B, Chen L-C, Chen J-H et al. The Association of Intraindividual Difference Between Cystatin- and Creatinine-Based Estimated GFR and Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *Clinical Interventions in Aging*. 2024;19:411–20. DOI: 10.2147/CIA.S447042
18. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;72:9–14. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.025
19. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Serov V.A., Mikhailova E.V., Parfenova E.A. Difficulties in diagnosing acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2014;86(4):25–9. [Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Серов В.А., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2014;86(4):25–9]
20. Ostermann M, Shaw AD, Joannidis M. Management of oliguria. *Intensive Care Medicine*. 2023;49(1):103–6. DOI: 10.1007/s00134-022-06909-5
21. Prowle JR, Croal B, Abbott TEF, Cuthbertson BH, Wijeyesundera DN, for the METS study investigators et al. Cystatin C or creatinine for pre-operative assessment of kidney function and risk of post-operative acute kidney injury: a secondary analysis of the METS cohort study. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(1):sfae004. DOI: 10.1093/ckj/sfae004
22. Smirnov A.V., Romyantsev A.Sh., Kayukov I.G., Antonova T.V., Galkina O.V., Dobronravov V.A. et al. Acute kidney injury. - М.: МИА; 2015. - 488р. [Russian: Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г., Антонова Т.В., Галкина О.В., Добронравов В.А. и др. Острое повреждение почек. - М.: МИА; 2015. – 488с]. ISBN 978-5-9986-0228-3
23. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;58(3):356–65. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.389
24. Peng P, Fu XC, Wang Y, Zheng X, Bian L, Zhati N et al. The value of serum cystatin c in predicting acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2024;19(11):e0310049. DOI: 10.1371/journal.pone.0310049
25. Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. Renal continuum: classification issues. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2023;1:43–9. [Russian: Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. Почечный континуум: проблемы классификации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023;1:43–9]. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-43-49
26. Menzorov M.V., Filimonova V.V., Erlikh A.D., Barbarash O.L., Berns S.A., Shmidt E.A. et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):26–34. [Russian: Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А. и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии по данным регистра СИРЕНА. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S2):26–34]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4422
27. Hu Y, Liu H, Du L, Wan J, Li X. Serum Cystatin C Predicts AKI and the Prognosis of Patients in Coronary Care Unit: a Prospective, Observational Study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2017;42(6):961–73. DOI: 10.1159/000485341
28. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4S):S117–314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018
29. Kim H, Park JT, Lee J, Jung JY, Lee K-B, Kim Y-H et al. The difference between cystatin C- and creatinine-based eGFR is associated with adverse cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2021;335:53–61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.036
30. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8(4):R204–12. DOI: 10.1186/cc2872
31. Baykal ND, Mermit B, Alp HH, Yildiz H. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), hypoxia-induced factor-1 alpha (HIF-1α) and apelin 13 levels as new potential biomarkers for pulmonary thromboembolism: A prospective clinical study. *Respiratory Medicine*. 2024;233:107776. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107776
32. Birkelo BC, Koyner JL, Ostermann M, Bhatraju PK. The Road to Precision Medicine for Acute Kidney Injury. *Critical Care Medicine*. 2024;52(7):1127–37. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006328
33. Ostermann M, Wu V, Sokolov D, Lumlertgul N. Definitions of acute renal dysfunction: an evolving clinical and biomarker paradigm. *Current Opinion in Critical Care*. 2021;27(6):553–9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000886