

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 дигеза, 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 АЭ 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

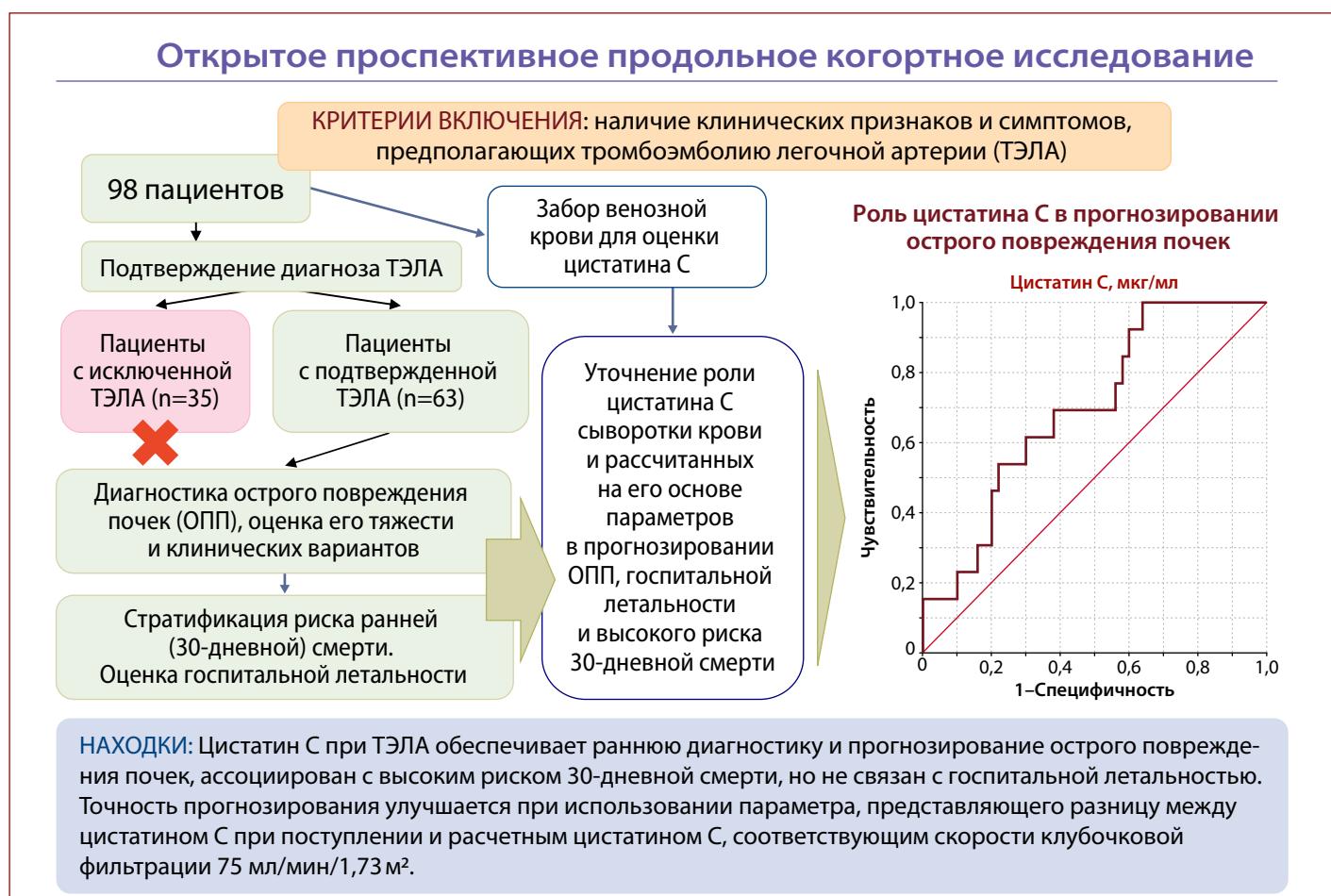
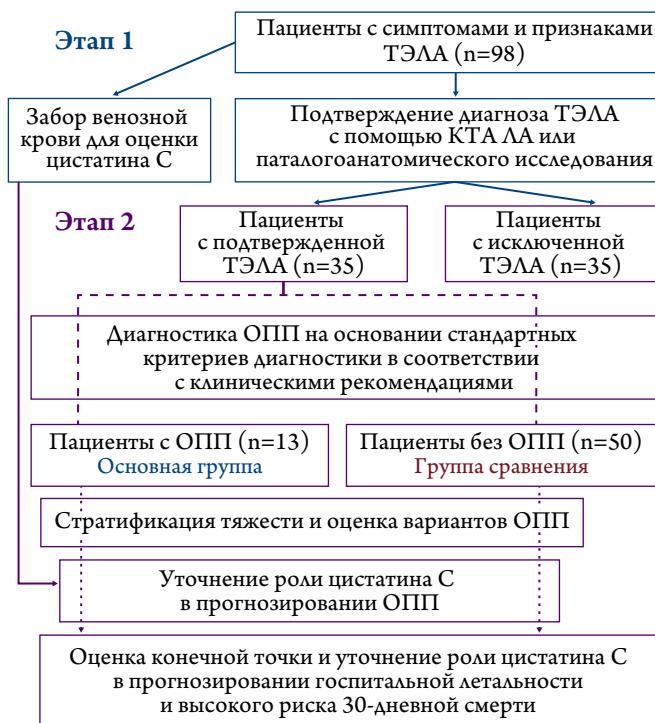


Рисунок 1. Дизайн исследования



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

тромбоэмбологических 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 тромбоэмбологических 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 обструктивная болезнь легких – у 6 (9%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – у 2 (3%).

Наиболее частыми симптомами и признаками АЭ 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%), крохотхарканье и увеличение шейных вен – у 7 (11%).

Проводили общеклинические, лабораторные и инструментальные обследования, включая компьютерную томографическую ангиографию легочной артерии (КТА АА), 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 АЭ, 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%) – нестериоидные 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 категеризации 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			
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, п (%)	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, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,40±0,60	Инструментальные исследования	
гемоглобин, г/л	138,2±21,5	диаметр восходящего отдела аорты, мм	34,9±3,6
лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,3 [7,1; 11,5]	диаметр левого предсердия, мм	43,2 [38,0; 49,3]
тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	213,0 [186,0; 263,0]	диаметр правого желудочка, мм	35,0 [31,2; 38,0]
скорость оседания эритроцитов, мм/ч	13,0 [8,0; 28,0]	дисфункция правого желудочка, п (%)	35 (56)
фибриноген, г/л	3,50 [2,90; 4,00]	диаметр правого предсердия, мм	42,0 [36,0; 58,0]
протромбиновый индекс, %	85,0 [70,0; 91,0]	фракция выброса левого желудочка, %	55,3±12,3
активированное частичное тромбоопластиновое время, с	42,0 [33,0; 52,0]	конечный диастолический размер левого желудочка, мм	49,3±7,8
глюкоза, ммоль/л	6,42 [5,57; 8,67]	индекс массы миокарда левого желудочка	105,5 [84,2; 137,7]
натрий, ммоль/л	140,1±4,77	относительная толщина стенки левого желудочка	0,44 [0,39; 0,50]
калий, ммоль/л	4,41 [4,01; 4,72]	гипертрофия левого желудочка, п (%)	27 (43)
общий белок, г/л	66,00±5,91	диаметр легочной артерии, мм	26,2±3,6
общий холестерин, ммоль/л	4,30 [3,36; 5,42]	систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	50,0 [30,0; 65,0]
общий билирубин, мкмоль/л	14,0 [10,3; 20,1]	митральная регургитация, п (%)	50 (80)
аспартатаминотрансфераза, ед/л	26,6 [22,4; 39,4]	трикусидальная регургитация, п (%)	59 (93)
аланинаминотрансфераза, ед/л	24,4 [16,1; 42,3]	диаметр нижней полой вены, мм	20,6±3,8
креатинин при поступлении, мкмоль/л	109,6 [91,1; 124,3]	любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, п (%)	43 (69)
осмолярность, мосм/л	299,00±13,14	пораженные сегменты легкого справа/слева при КТА ЛА, ед.	4,0 [2,0; 6,0]/3,0 [0,0; 5,0]
		объем РКС при КТА ЛА, мл	80,0 [50,0; 80,0]

Данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [ИКР]. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; УЗДГ – ультразвуковая допплерография; 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 (рСКФ) по формуле CKD-EPI [15].

Рассчитывали разницу (CYSdiff) между CYS сыворотки крови при поступлении пациента и расчетным CYS, соответствующим СКФ $75 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, определенным по формуле CKD-EPI Cystatin C [16].

Оценивали показатель рСКФdiff как разницу между СКФ, рассчитанной на основе CYS по формуле «CKD-EPI Cystatin C» (рСКФCYS), и СКФ по креатинину (рСКФ), 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-ПЕСИ (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 (M) \pm 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 предшес- твующей 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.

применили 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 рСКФ (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

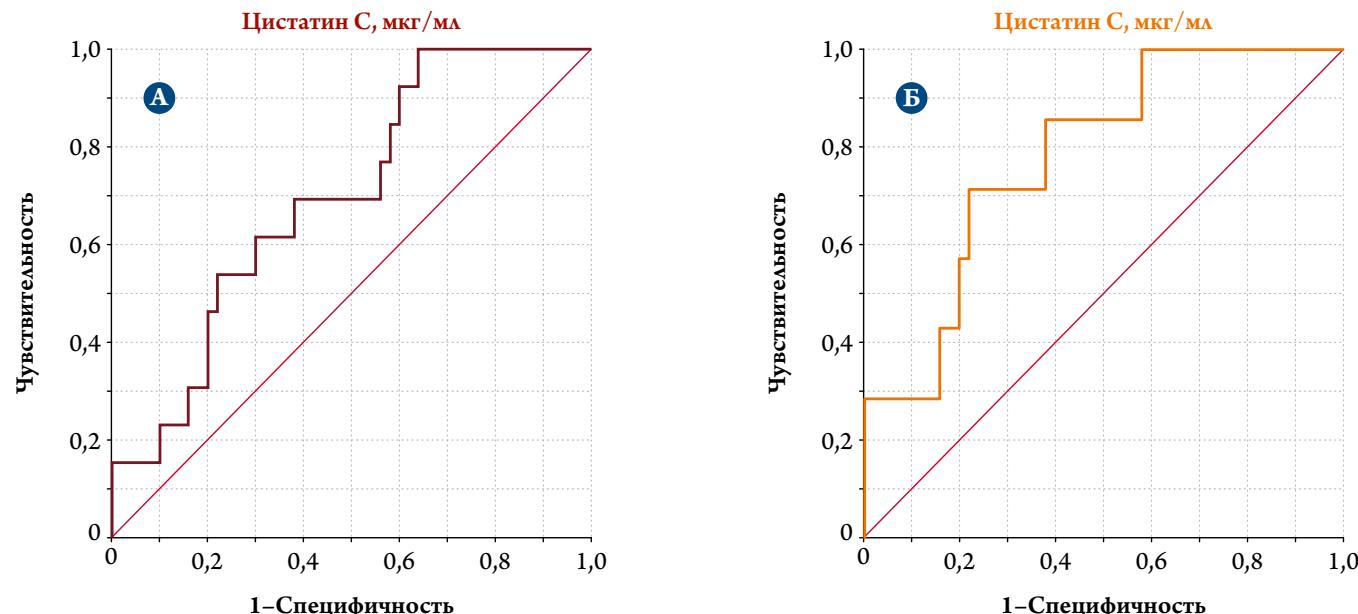


Таблица 3. Возможности CYS, CYSdiff, pCKFdiff в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с легочной эмболией

Показатель	AUC	95% ДИ	p
CYS	60	47–72	0,297
CYSdiff	60	46–72	0,300
pCKFdiff	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; pCKFdiff – 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 pCKFdiff CYS оказалась более чем в 2 раза меньше, чем медиана pCKF (22 [15; 37] и 54 [40; 67] мл/мин/1,73 м², p<0,001). Уровень pCKFdiff составил –17 [–35; 10] мл/мин/1,73 м². pCKFdiff 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, pCKFdiff 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 pCKFdiff 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, pCKFdiff 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, pCKFdiff, 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 pCKFdiff: 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 У. Ни 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 (pCKFdiff) менее -15 мл/мин/1,73 м² прогнозировала развитие ОПП после введения контрастного вещества. В нашем исследовании pCKFdiff < -35 мл/мин/1,73 м² выявлена у 35% обследованных, при ОПП – у 46%, однако параметр не продемонстрировал прогностической ценности. Хотя показатель pCKFdiff может быть полезен при плановых вмешательствах, его применение в ургентных 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]. M. 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 гипоксии-индукции-ированного 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, pCKFdiff 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 стандартизованных 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 pCKFdiff.

Неконтролируемо 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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., Эрликх А.Д., Барбараши 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
5. 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
6. 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]
7. 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
8. 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
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
10. Kostrubiec M, Łabyk 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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., Швэцсов 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, Wijeysundera 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., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G., Antonova T.V., Galkina O.V., Dobronravov V.A. et al. Acute kidney injury. - M.: MIA; 2015. - 488p. [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 car-
diac 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., Барбараши 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-1 α) 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