

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ И КОАГУЛАЦИОННИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ КАТО РАННИ ПРЕДИКТОРИ НА COVID-19-АСОЦИИРАНО ОСТРО БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ

Румина Шалева, Светла Стайкова

*Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

ADMISSION INFLAMMATION AND COAGULATION BIOMARKERS AS EARLY PREDICTORS OF COVID-19-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY

Rumina Shaleva, Svetla Staykova

*Clinic of Nephrology and Dialysis, St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Въведение: Острото бъбречно увреждане (ОБУ) е често и високорисково усложнение при COVID19. Серумният креатинин се повишава със закъснение, което ограничава ранното разпознаване на бъбречното ангажиране (7,9). Биомаркерите на възпаление и коагулация при хоспитализация може да осигурят поранна индикация на ОБУ (1,4,10–12).

Материали и методи: Анализирани са 436 хоспитализации с PCRпотвърден COVID19 (01.2021–12.2022) в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. ОБУ е дефинирана по KDIGO 2012 (чрез серумен креатинин; критерият диуреза не е наличен) (7). Измерени стойности на първия час: CRP, Ддимер, фибриноген, феритин, LDH. Използвани са ROCкриви и Youden's J за прагове на чувствителност; конструиран е допълнителен комбиниран модел от трите маркера (CRP >150 mg/L; Ддимер >0.75 mg/L; фибриноген >6 g/L). Многовариантната логистична регресия е коригирана за възраст, пол, артериална хипертония и диабет (6,8,14).

Резултати: 94/436 (21.6 %) развиха ОБУ. При прием CRP, Ддимер и фибриноген бяха повисоки при пациентите, развили впоследствие ОБУ; феритин и LDH показаха тенденции без независима прогностична стойност. Индивидуални AUC: CRP 0.69, Ддимер 0.74, фибриноген 0.62; комбинираният модел постигна AUC 0.82.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common and high-risk complication of COVID-19. Serum creatinine rises with delay, which limits early recognition of renal involvement (7,9). Inflammatory and coagulation biomarkers measured at hospital admission may provide an earlier indication of AKI (1,4,10–12).

Materials and Methods: We analysed 436 hospitalisations with PCR-confirmed COVID-19 (01.2021–12.2022) at St. Marina University Hospital, Varna. AKI was defined according to KDIGO 2012 (by serum creatinine; the urine-output criterion was unavailable) (7). First-hour measurements included CRP, D-dimer, fibrinogen, ferritin, and LDH. ROC curves and Youden's J were used to determine optimal cut-offs; an additional combined model was constructed from the three markers (CRP >150 mg/L; D-dimer >0.75 mg/L; fibrinogen >6 g/L). Multivariable logistic regression was adjusted for age, sex, arterial hypertension, and diabetes (6,8,14).

Results: 94/436 (21.6%) developed AKI. At admission, CRP, D-dimer, and fibrinogen were higher in patients who subsequently developed AKI; ferritin and LDH showed trends without independent predictive value. Individual AUCs: CRP 0.69, D-dimer 0.74, fibrinogen 0.62; the combined model achieved AUC 0.82. At the chosen threshold, sensitivity was 72% and specificity 76%. In the multivariable model, D-dimer >0.75 mg/L (OR 2.3; 95% CI 1.4–3.8), CRP >150 mg/L (OR 1.9; 95% CI 1.2–3.0), fibrinogen >6 g/L (OR 1.6;

При избора на праг чувствителността бе 72%, специфичността 76%. В многовариантен модел D-димер >0.75 mg/L (OR 2.3; 95% CI 1.4–3.8), CRP >150 mg/L (OR 1.9; 1.2–3.0), фибриноген >6 g/L (OR 1.6; 1.1–2.6) и възраст >70 г. (OR 1.7; 1.1–2.8) бяха независими предиктори. Отрицателният резултат от комбинираната оценка почти изключва развитие на ОБУ (остатъчен риск около 9%), докато положителният резултат означава, че почти всеки втори пациент ще развие това усложнение (около 45%).

Заклучение: Триада от CRP, D-димер и фибриноген, налични в първия час от хоспитализацията, осигурява ранно и евтино стратифициране на риска за COVID-19 асоциирано ОБУ, съгласуващо се с публикувани данни за ролята на възпалението и коагулопатията (1,4,10–13). Внедряването ѝ може да подпомогне създаването на нефропротективни стратегии и селекция за ранна консултация (9,10).

Ключови думи: COVID-19, остро бъбречно увреждане, С-реактивен протеин, D-димер, фибриноген, прогностични биомаркери

УВОД

SARS-CoV-2 индуцира преплетена ос на цитокинова каскадна активация, ендотелно увреждане и хиперкоагулация, която води до микроваскуларна дисфункция и полиорганна увреда, включително на бъбреците (1,10). Документираната честота на ОБУ при хоспитализирани пациенти варира между 20 и 45%, достигаща ~60% в интензивни отделения, с ясно неблагоприятно влияние върху преживяемостта (3,5,10). Поради забавеното покачване на серумния креатинин разпознаването на ОБУ често закъснява (7,9). Следователно биомаркери при хоспитализация, отразяващи патофизиологията „възпаление-коагулация“, са логични кандидати за ранна стратификация на риска: CRP (IL-6-медиран острофазов белтък), D-димер (маркер на фибринолиза/микротромбоза), фибриноген (острофазов показател) (2,4,10,12,13). Феритин и LDH корелират с общата тежест на болестта от COVID-19, но бъбречната им специфичност е ограничена (4,11). Настоящото изследване оценява прогностичната стойност на тези рутинни показатели при прием и добавъчната им информативност в комбинирана триада за предсказване на последващо ОБУ.

95% CI 1.1–2.6), and age >70 years (OR 1.7; 95% CI 1.1–2.8) were independent predictors. A negative result on the combined assessment virtually rules out AKI (residual risk $\approx 9\%$), whereas a positive result indicates that nearly one in two patients will develop this complication ($\approx 45\%$).

Conclusion: A triad of CRP, D-dimer, and fibrinogen available within the first hour of admission provides early and inexpensive risk stratification for COVID-19-associated AKI, consistent with published evidence on the roles of inflammation and coagulopathy (1,4,10–13). Its implementation may support nephroprotective strategies and prioritisation for early consultation (9,10).

Keywords: COVID-19, acute kidney injury, C-reactive protein, D-dimer, fibrinogen, prognostic biomarkers

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Дизайн и популация.

Ретроспективна, едноцентрова кохорта от 436 пациенти с PCR потвърден COVID-19, хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна (01.01.2021–31.12.2022). Изключени: пациенти на хронично диализно лечение и бъбречно трансплантирани.

Дефиниция на ОБУ.

KDIGO 2012 според серумен креатинин (критерият диуреза не е приложим поради липса на документиране) (7).

Лабораторни изследвания.

Аналитични методи: имунотурбидиметрия (CRP - mg/L), латекстурбидиметрия (D-димер - mg/L), Clauss (фибриноген - g/L), хемилуминесценция (феритин - ng/mL), UV кинетика (LDH - U/L).

Статистика.

Непараметрични сравнения (Mann-Whitney U), ROC-криви с Youden's J за прагове. Комбинираният модел от адитивен скор от CRP >150 mg/L, D-димер >0.75 mg/L, фибриноген >6 g/L; оценена е площ под кривата (AUC), чувствителност и специфичност. Многовариантна логистична регресия, коригирана за възраст, пол, хипертония, диабет, като класически риско-

ви състояния при COVID-19 (6,8,14). Значимост $p < 0.05$. Софтуер: SPSS 27.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст е 66 ± 13 г.; 57% мъже. ОБУ се разви при 94-ма пациента от всички 436 (21.6%).

Пациентите с последващо ОБУ имат значително повишени CRP, D-димер и фибриноген; феритин и LDH нарастват, но не запазват независима асоциация в модела. Табл. 1 обобщава разпределенията.

Табл. 1. Приемни биомаркери при пациенти със и без последващо ОБУ (медиана [IQR])

Биомаркер	Без ОБУ (n=342)	С ОБУ (n=94)	p
CRP, mg/L	129.9 [105–179]	170.4 [136–214]	0.001
Ддимер, mg/L	0.518 [0.29–1.12]	0.784 [0.45–1.92]	0.001
Фибриноген, g/L	5.26 [4.43–6.11]	6.32 [5.03–7.52]	0.030
Феритин, ng/mL	596.9 [365–970]	799.4 [540–1310]	0.182
LDH, U/L	697.7 [517–902]	809.4 [631–1054]	0.114

Разпределение и триада.

Самостоятелни AUC: CRP - 0.69, D-димер - 0.74, фибриноген - 0.62. Комбинираният модел постига AUC - 0.82 (0.78–0.86), с чувствителност 72% и специфичност 76%. Табл. 2 представя диагностичните показатели.

Клинична интерпретация.

При честота на ОБУ 21.6% в нашата кохорта комбинираната триада разделя пациентите на две ясно различни групи по риск. Отрицателен комбиниран резултат понижава вероятността за ОБУ до около 9% - при тези болни е достатъчно стандартно наблюдение. Положителен комбиниран резултат повишава вероятността до около 45% (почти 1 от 2 пациенти) - уместно е още в първите 24–48 ч да се направят нефрологична консултация, по-често изследване на креатинин, щадящо приложение на нефротоксини и прециз-

но управление на терапията (9,10).

ОБСЪЖДАНЕ

Наблюденията потвърждават и обогатяват публикуваните вече данни за ролята на възпалението и коагулопатията в патогенезата на

Табл. 2. Диагностична ефективност на приемните биомаркери за предсказване на ОБУ

Променлива	Праг	AUC (95% CI)	Чувствителност %	Специфичност %
CRP	> 150 mg/L	0.69 (0.64–0.74)	61	66
Ддимер	> 0.75 mg/L	0.74 (0.70–0.79)	65	71
Фибриноген	> 6 g/L	0.62 (0.56–0.68)	52	63
Комбинирана триада ($\geq 2/3$)	—	0.82 (0.78–0.86)	72	76

Многовариантен модел.

Независими предиктори: D-димер > 0.75 mg/L (OR 2.3; 95% CI 1.4–3.8; $p = 0.001$), CRP > 150 mg/L (OR 1.9; 1.2–3.0; $p = 0.004$), фибриноген > 6 g/L (OR 1.6; 1.1–2.6; $p = 0.021$), възраст > 70 г. (OR 1.7; 1.1–2.8; $p = 0.028$). Табл. 3 обобщава модела.

Табл. 3. Независими предиктори за интраболнично ОБУ (логистична регресия)

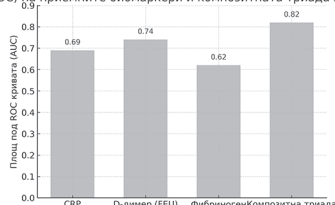
Предиктор	Коригиран OR	95% CI	p
Ддимер > 0.75 mg/L	2,3	1.4–3.8	0.001
CRP > 150 mg/L	1,9	1.2–3.0	0.004
Фибриноген > 6 g/L	1,6	1.1–2.6	0.021
Възраст > 70 г.	1,7	1.1–2.8	0.028

COVID-19-асоциираното остро бъбречно увреждане (1,4,10–12). CRP и D-димер независимо предсказват ОБУ и отразяват съответно IL-6-медиран острофазов отговор и активна фибринолиза/микроотромбоза, които са свързани с неблагоприятни изходи, включително смърт (2,4,12–14). Фибриногенът, често пренебрегван в предиктивни модели, добавя информация вероятно поради двойната си роля на острофазов белтък и коагулационен субстрат (4,10). Обратно, феритин и LDH, макар и повишени при тежко протичане, не демонстрират независима прогностична стойност за бъбречната функция (4,11).

Нашият комбиниран модел от три рутинни маркера, достъпни в първия час от хоспита-

лизацията, показва добра разграничителна способност (AUC - 0.82) и е полезен от практическа гледна точка на ниво болнично триажирание (фиг. 1). Той е съвместим с концепциите на ADQI и клиничните препоръки за ранно идентифициране на пациенти с риск и прилагане на нефропротективни стратегии (планиране на водно-солеви баланс, избягване на нефротоксини, ранна нефрологична консултация) (9,10).

Дискриминация (AUC) на приемните биомаркери и композитната триада за предсказване на ОБУ



Фиг. 1. AUC на приемните биомаркери и комбинираната триада за предсказване на ОБУ

Ограниченията включват едноцентров, ретроспективен дизайн; използване само на креатининовия критерий на KDIGO (не отчита вероятна поддиагностика на ранно/неолигурично ОБУ) (7); възможна хетерогенност във времето (вълни/терапии). Въпреки това кохортата е представителна за европейски профил (3,5), а резултатите са съгласувани с метаанализи и големи серийни проучвания (4,5,11-13).

ИЗВОДИ

В реална българска кохорта CRP, D-димер и фибриноген - поотделно и в комбинация, осигуряват ранно, достъпно предсказване на COVID-19-асоциирано ОБУ. Включването на триадата в болничните протоколи може да оптимизира триажа и да приоритизира пациентите в риск от бъбречна увреда (9,10).

ЛИТЕРАТУРА

1. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:1380-3.
2. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9.
3. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int*. 2020;97:829-38.

4. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021-8.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-18.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
8. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical centre. *Int J Infect Dis*. 2020;94:128-32.
9. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th ADQI Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:747-64.
10. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:738-42.
11. Shah A, Donovan K, Schauer C, Diedrich H, Graccio ZA, Turra A, et al. The role of biomarkers in COVID-19-associated AKI: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2021;52:908-22.
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
13. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1324-9.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.

Адрес за кореспонденция:

Румина Шалева
Клиника по нефрология и диализа,
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9010
email: koleffa@abv.bg