

На правах рукописи

НЕГРЕБЕЦКИЙ

Виктор Анатольевич

**БИОМАРКЕРЫ РАННЕГО ПЕРИОДА РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ
ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
ПОСЛЕ COVID-19**

3.1.31. Геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена на кафедре биомедицинской инженерии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Юго-Западный государственный университет» и в областном бюджетном учреждении здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Агарков Николай Михайлович

Официальные оппоненты:

Голощاپов-Аксенов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения

Булгакова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Защита диссертации состоится «__» _____ г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 75.2.020.01 при АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» <http://www.gerontology.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 75.2.020.01,
доктор биологических наук,
профессор



Козина Людмила Семеновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

К настоящему времени известно, что вследствие новой коронавирусной инфекции заболели 670 миллионов человек во всём мире и примерно 7 миллионов пациентов умерли [Vosco I. et al., 2023]. Проведенные исследования показали, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием, поражающим различные органы и системы человеческого организма [Kaufmann C.C. et al., 2023], несмотря на то, что инфекция SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную систему, вызывая острое повреждение лёгких в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома. Однако она также увеличивает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как миокардит, острый коронарный синдром, атеросклероз и сердечно-сосудистых осложнений (тромбоэмболия, аритмия, сердечная недостаточность) [Xanthopoulos A. et al., 2022] на фоне существующей у пациента сердечно-сосудистой патологии, среди которой наиболее распространена ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Kurtipek E. et al., 2023]. ИБС встречается у 41,7% пациентов с новой коронавирусной инфекцией и считается наиболее частым сопутствующим заболеванием, существенно превышающим распространённость хронической обструктивной болезни лёгких (36,7%) и сахарного диабета (36,1%) [Kurtipek E. et al., 2023].

ИБС рассматривается как независимый фактор риска COVID-19 [Tajmirriahi T. et al., 2023] и ожидается увеличение тяжёлых случаев ИБС с одного до одиннадцати в 2019г. до одного из шести в 2050г. Поэтому в связи с высокой распространённостью ИБС и тем, что она выступает фактором риска тяжёлой формы COVID-19, изучение протекания новой коронавирусной инфекции и происходящих клиничко-лабораторных изменений у таких пациентов очень важно. Однако в ранее проведенных исследованиях изменения параметров крови, иммунного статуса, свёртывающей системы у пожилых пациентов с ИБС и COVID-19 практически не изучались. Пожилой же возраст, как известно, у пациентов с сопутствующей ИБС, является дополнительным фактором риска неблагоприятного течения и исходов новой коронавирусной инфекции [Давыдова Е.П., 2023; Xanthopoulos A. et al., 2022] и более выраженных метаболических нарушений как в острой фазе заболевания, так и в период выздоровления. Уже на ранних этапах пандемии COVID-19 стало очевидным, что пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, включая ожирение, сахарный диабет, ИБС, артериальную гипертензию, подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов [Ameratunga R. et al., 2023]. Старение, инволютивные процессы на фоне сопутствующей ИБС вызывают более тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции, и даже смерть [Tajmirriahi T. et al., 2023].

У выживших пациентов после COVID-19 часто сохраняются различные проявления в течение длительного времени или на всю оставшуюся жизнь [Vosco I. et al., 2023; Ameratunga R. et al., 2023] в виде клинических симптомов или метаболических нарушений. В частности, через 2 недели после выздоровления в плазме крови переболевших COVID-19 пациентов и имевших

сопутствующую патологию, в том числе ИБС, выявляли более высокие уровни цитокинов, считающихся основным патогенетическим звеном COVID-19, таких как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 по сравнению со здоровыми лицами.

В одном из фундаментальных исследований, выполненных в ведущем научном медицинском учреждении – ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», показано достоверное снижение в плазме крови уровней 8 цитокинов из 46 исследованных у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, по сравнению со значениями контрольной группы [Арсентьева Н.А. и др., 2021]. При этом снижение присуще провоспалительным цитокинам: IL-1 α - в 2-4 раза ($p=0,0063$), IL-2 - в 3,9 раза ($p<0,0001$), IL-9 - в 2 раза ($p=0,0079$), IL-12(p40) - в 1,8 раза ($p<0,0001$). В зависимости от тяжести заболевания в группе реконвалесцентов, по сравнению с больными COVID-19, у которых заболевание протекало со средней и тяжёлой/крайне тяжёлой формами течения, характерно достоверное снижение содержания интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A/CTLA8, IL-17-E/IL-25, IL-18, IL-22, IL-27, IFN- α , IFN- γ и TNF- α . Кроме того, достоверных различий в концентрациях цитокинов плазмы крови реконвалесцентов через 30-100 дней в группах со средней и тяжёлой/крайне тяжёлой формами COVID-19 не выявлено.

Однако ограничением этих исследований являются не только гетерогенность пациентов с COVID-19 по возрастному составу, но и использование в качестве контроля здоровых лиц, не болевших COVID-19.

Данные об изменении других параметров системного метаболизма (липидный, белковый обмен, продукты эндогенной интоксикации, показатели коагулограммы) выздоравливающих пациентов с ИБС после COVID-19, в том числе пожилого возраста, в современных публикациях не представлены, что не позволяет объективно говорить о выздоровлении. Большинство же проводимых исследований сосредоточены на изучении лабораторных параметров в остром периоде COVID-19 и установлении зависимости между отклонением данных биомаркеров с риском смертности и прогнозировании различных сердечно-сосудистых осложнений. Выделение же биологических маркеров раннего периода реконвалесценции пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесенного COVID-19 в сравнении с пациентами 45-59 лет с ИБС и COVID-19 вообще не выполнялось, что определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Изучение биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пожилых пациентов с сочетанной ИБС после перенесённой новой коронавирусной инфекции до настоящего времени не проводилось. Известно об исследовании ряда цитокинов крови через 2 недели у пациентов, переболевших COVID-19, с полиморбидной соматической патологией, включая ИБС, в котором установлены повышенные уровни IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 относительно здоровых лиц [Zhang H.X. et. at., 2020].

Продемонстрировано, что у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, из 46 исследованных цитокинов крови наблюдалось статически значимое снижение 8 цитокинов по сравнению со здоровыми донорами крови.

Изучение рассмотренных и других показателей крови в ранние сроки выздоровления пациентов пожилого возраста с ИБС после COVID-19 по сравнению с пациентами зрелого возраста с ИБС и перенесённым COVID-19 не осуществлялось, несмотря на то, что пожилой возраст и происходящее старение выступают факторами риска тяжёлого течения этой инфекционной патологии и более длительного процесса реконвалесценции.

Цель исследования: выделение биомаркеров раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёвших новую коронавирусную инфекцию средней тяжести.

Задачи исследования

1. Изучить информативность и прогностическую значимость показателей общего анализа крови у пациентов зрелого и пожилого возраста с сочетанной ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

2. Определить содержание показателей воспаления и эндогенной интоксикации в системном кровотоке пациентов разного возраста с ишемической болезнью сердца, перенёвших COVID-19, в ранние сроки реконвалесценции для выделения ведущих биомаркеров.

3. Исследовать в качестве потенциальных биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов 60-74 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, переболевших новой коронавирусной инфекцией, параметры липидного и белкового обмена.

4. Изучить изменения системных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца 45-59 лет и 60-74 лет в раннем периоде выздоровления после новой коронавирусной инфекции и выделить ассоциированные биомаркеры.

5. Оценить в зависимости от возраста показатели коагулограммы через 3-4 недели выздоровления от новой коронавирусной инфекции пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, и выделить среди них биомаркеры.

Научная новизна

Впервые выявлены возрастные особенности гемограммы в период ранней реконвалесценции пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ишемической болезнью сердца после COVID-19, а именно более повышенные уровни тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов в пожилом возрасте, но только содержание тромбоцитов идентифицировано в качестве гематологического биомаркера замедления выздоровления.

Впервые установлено повышенное содержание антистрептолизина-О, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в крови пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после перенесённой

новой коронавирусной инфекции относительно лиц зрелого возраста с аналогичными заболеваниями.

В зависимости от возраста пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией, диагностированы в раннем реконвалесцентном периоде нарушения липидного и белкового обмена с повышенной фракцией γ -глобулина и низким уровнем β -глобулина, гипертриглицеридемией и повышенной фракцией аполипротеина-В в крови через 3-4 недели после выздоровления в когорте пожилых.

У пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами 45-59 лет с ишемической болезнью сердца, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, установлены повышенное содержание в крови интерлейкина-6, интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли- α в раннем реконвалесцентном периоде.

Впервые верифицированы возрастные различия в коагулограмме пациентов зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и перенесённым COVID-19 с превышением среди последних содержания D-димера, фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени.

Теоретическая и практическая значимость работы

В зависимости от возраста пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией установлены особенности восстановления гемограммы, показателей эндогенной интоксикации, липидного и белкового обмена, системного цитокинового статуса и коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде. Определены информативность и прогностическая значимость данных параметров крови для оценки выздоровления пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца после перенесённой новой коронавирусной инфекции.

Выявлены корреляционные связи между ведущими биомаркерами общего анализа крови и эндогенной интоксикации, биомаркерами цитокинового профиля и коагулограммы через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, и доказано ослабление сопряжённости между указанными биомаркерами в группе зрелого возраста.

Выделены ведущие биомаркеры ранней реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённой новой коронавирусной инфекцией, свидетельствующие о замедлении восстановления показателей гемограммы, белкового и липидного обмена, системного цитокинового профиля и коагулограммы, а также снижение уровня эндогенной интоксикации по сравнению с пациентами 45-59 лет с ишемической болезнью сердца и COVID-19, которые необходимо использовать для оценки выздоровления и коррекции среди таких пациентов. Полученные результаты указывают на необходимость продолжения медицинского наблюдения специалистами после выписки из стационара. Предложенные биомаркеры имеют практическое значение также для оценки выздоровления и реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца зрелого и пожилого возраста через 3–4 недели после завершения лечебных мероприятий.

Методология и методы исследования

Методологической основой являлось положение о влиянии возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённой новой коронавирусной инфекцией на восстановление последствий патологических сдвигов клинических, биохимических и иммунологических параметров крови.

В исследовании использовались стандартный лабораторный анализ, биохимический анализ липидного и белкового обмена, метод проточной цитометрии, иммунотурбидиметрический метод.

Положения, выносимые на защиту

1. У пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с пациентами зрелого возраста с ишемической болезнью сердца в раннем реконвалесцентном периоде после перенесённой новой коронавирусной инфекции уровни тромбоцитов, антистрептолизина-О, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в крови оставались статистически значимо выше в 1,5 раза, 1,7 раза, 1,7 раза, 1,8 раза соответственно.

2. Незавершённость раннего реконвалесцентного периода у пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, переболевших новой коронавирусной инфекцией, установлена по повышенному содержанию в крови интерлейкина-6, интерлейкина-17, фактора некроза опухоли- α , фибриногена, D-димера, величине протромбинового времени относительно пациентов 45-59 лет с аналогичной кардиологической и инфекционной патологией.

3. Ведущими биомаркерами оценки раннего реконвалесцентного периода пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе являются: повышенные уровни тромбоцитов, антистрептолизина-О, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка, γ -глобулина, аполипротеина-В, триглицеридов, интерлейкинов-6,17, D-димера в системном кровотоке, протромбинового времени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объёмом пациентов пожилого и зрелого возраста с ишемической болезнью сердца и перенесённой новой коронавирусной инфекцией, применением современных и сертифицированных лабораторных методов, адекватной статистической обработкой данных.

Результаты исследования доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Проблемы и успехи современной геронтологии и гериатрии» (г. Воронеж, 2019), IX Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (АПМНО-2023) (г. Пенза, 2023), VIII международной научно-практической конференции «Менеджмент в здравоохранении: вызовы и риски XXI века (Management in the Healthcare: Challenges and Risks in the 21st century)» (г. Волгоград, 2023).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ОГБУЗ «Белгородская центральная районная больница» и образовательную деятельность ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» и ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены цель и задачи исследования, проанализированы литературные данные по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, методические подходы к проведению диссертационного исследования. Автор самостоятельно проводил выкопировку данных, статистическую обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, диссертации и автореферата.

Связь с научно-исследовательской работой института

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»

Соответствие диссертации заявленной специальности

Диссертация «Биомаркеры раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19» соответствует паспорту специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия (биологические науки) и направлениям исследования: 1. Демографические, социологические, социально-гигиенические вопросы возраста, старости и старения. Разработка принципов и организация медицинской, медико-социальной и социальной помощи людям пожилого и старческого возраста. Статистическая отчетность и обработка статистических данных; 3. Морфологические и функциональные возрастные особенности органов и систем. Роль различных факторов в развитии возрастных изменений в организме и механизмах формирования старческой поли- и коморбидности; 6. Особенности этиологии и патогенеза различных заболеваний и гериатрических синдромов, особенности клинических проявлений, методов диагностики болезней в пожилом и старческом возрасте с использованием клинических, лабораторных и других методов исследования. Дифференциальная диагностика различных заболеваний и гериатрических синдромов в старших возрастных группах.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований 1 статья в журнале, включенном в базу данных Scopus, 4 и статьи в других изданиях, 4 тезиса докладов научных

конференций, 1 учебно-методическое пособие и получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 60 отечественных и 212 иностранных публикаций. Работа изложена на 178 страницах и содержит 20 таблиц и 34 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Юго-Западный государственный университет» и областном бюджетном учреждении здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2021-2022 гг.

В исследование после получения письменного согласия включено 58 пациентов зрелого возраста с ИБС и перенесённой новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести – штамм SARS-CoV-2 Omicron (контрольная группа) и 62 пациента пожилого возраста с ИБС и перенесённой новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести – штамм SARS-CoV-2 Omicron (основная группа). Обследование всех пациентов проведено через 3-4 недели после выписки из стационара по поводу новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести с температурой тела ниже 37°C в течение 3 дней, двумя отрицательными тестами на COVID-19 через сутки и сатурацией более 94%.

Информация о перенесённом COVID-19 получена из официальной медицинской документации, выданной пациентам после обследования и лечения в стационарных условиях. В исследование включались только те пациенты, у которых диагноз COVID-19 верифицирован на основе клинической симптоматики и положительного теста ПЦР с выделением РНК SARS-CoV-2 в крови обследованных.

Диагностика ИБС выполнялась специалистами по совокупности результатов электрокардиографического, эхокардиографического и лабораторных исследований с наличием патогномоничных нарушений в содержании сердечного тропонина, энзиматических показателей. В анамнезе пациентов 45-59 лет и 60-74 лет наблюдались ранее перенесённые случаи острого инфаркта миокарда, стенокардии покоя и напряжения, острого коронарного синдрома.

В исследование не включались пациенты с перенесёнными в течение последнего полугода острыми респираторными инфекциями, герпесной инфекцией, вирусным гепатитом, вирусом иммунодефицита человека, с синдромом старческой астении. Их исключение осуществлялось на основании информации из медицинских карт стационарного и амбулаторного пациента, а выявление осуществлялось специалистами по шкале «Возраст не помеха» [Ткачёва О.Н. и др., 2016].

При верификации ИБС руководствовались критериями, изложенными в клинических рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца», подготовленной специалистами Российского кардиологического общества [Барбараш О.Л. и др., 2020].

Для оценки раннего периода реконвалесценции из медицинских карт стационарного пациента копировались показатели, патогенетически ассоциированные с COVID-19 и ИБС в зрелом и пожилом возрасте, и представленные в временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10» [Авдеев С.Н. и др., 2021]: общего анализа крови, параметров воспаления и эндогенной интоксикации, показателей липидного и белкового обмена, системного иммунитета, коагулограммы.

Изучение показателей общего анализа крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Quintus (Швеция). Уровень С-реактивного белка и высокочувствительного С-реактивного белка в крови исследовали с помощью экспресс-анализатора «Никомед-ридер», а антистрептолизина-О – посредством иммунотурбидиметрического метода на анализаторе Cobas 600 (Швейцария). Уровень в крови билирубина, мочевины, креатинина и сиаловых кислот изучали на биохимическом анализаторе ROKI. Содержание системных цитокинов определяли аппаратом «Beckton Diskinson FACS Canto 2 (USA)» методом проточной цитометрии с применением специальных наборов CBA (BD Biosciences, USA). Показатели липидограммы и белкового обмена оценивали на биохимическом автоанализаторе «KoniLab», а D-димеры – посредством иммунотурбидиметрии. Параметры коагулограммы анализировали на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-660».

При статистической обработке полученных результатов использовалась программа «Statistica 10.0», корреляционный анализ, непараметрический критерий X^2 . Для оценки информативности исследованных лабораторных показателей производилась оценка информативности по Кульбаку, а также расчёт прогностических коэффициентов по общепринятым формулам [Айвазян С.А., 2001].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возрастные особенности гемограммы пациентов зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и перенесенной новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели после выздоровления

Среди обследованных пациентов в возрасте 60-74 через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции с сочетанной ИБС в общем анализе крови выявлены изменения относительно представителей зрелого возраста с перенесённой новой коронавирусной инфекцией и ИБС (таблица 1). Наиболее выражено среди обследованных пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет через 3-4 недели реконвалесцентного периода после перенесённой новой коронавирусной инфекции наблюдалось повышенное содержание тромбоцитов в

1,5 раза, достигающее $359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$. У пожилых пациентов также относительно лиц 45-59 лет было выше в 1,3 раза содержание лимфоцитов, в 1,3 раза СОЭ, но ниже в 1,3 раза содержание гемоглобина и гематокрита. Несмотря на это показатели крови в обеих группах не выходили за границы референсных значений, за исключением уровня тромбоцитов, которые следует считать биомаркером раннего периода реконвалесценции.

Таблица 1

Изменения показателей общего анализа крови среди пациентов с ИБС в возрасте 45-59 лет и 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции ($M \pm m$)

Показатели общего анализа крови, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты 45-59 лет с ИБС через 3-4 недели после COVID-19	Пациенты 60-74 лет с ИБС через 3-4 недели после COVID-19
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,8-5,8	$4,8 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,3^*$
Уровень гемоглобина, г/л	117,0-174,0	$118,5 \pm 4,1$	$92,6 \pm 2,8^*$
Гематокрит, %	35,0-51,0	$38,6 \pm 1,4$	$30,7 \pm 0,9^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	180,0-320,0	$177,8 \pm 3,4$	$359,3 \pm 3,8^{* \#}$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3,0	$2,6 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2^*$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,5-11,3	$7,4 \pm 0,2$	$9,2 \pm 0,3^*$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,6-7,9	$4,9 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,2^*$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47,0-72,0	$55,8 \pm 2,1$	$62,4 \pm 1,8^*$
Палочкоядерные, %	0,0-5,0	$3,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$
Эозинофилы, %	1,0-5,0	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$
Моноциты, %	3,0-8,0	$6,7 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,2$
Лимфоциты, %	20,0-40,0	$32,1 \pm 0,9$	$25,6 \pm 0,7^*$
СОЭ, мм/час	0,0-30,0	$10,2 \pm 0,3$	$13,6 \pm 0,4^*$

* $p < 0,01$ между группами, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Наиболее выражено среди обследованных пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет через 3-4 недели реконвалесцентного периода после перенесённой новой коронавирусной инфекции наблюдалось повышенное содержание тромбоцитов в 1,5 раза, достигающее $359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$. У пожилых пациентов также относительно лиц 45-59 лет было выше в 1,3 раза содержание лимфоцитов, в 1,3 раза СОЭ, но ниже в 1,3 раза содержание гемоглобина и гематокрита. Несмотря на это показатели крови в обеих группах не выходили за границы референсных значений, за исключением уровня тромбоцитов, которые следует считать биомаркером раннего периода реконвалесценции среди показателей общего анализа крови.

Наибольшая информативность по Кульбаку установлена для тромбоцитов. Существенной является величина коэффициента информативности для

содержания лейкоцитов в периферической крови, которая незначительно ниже такого параметра, установленного для СОЭ среди рассматриваемой когорты обследованных. Для прогнозирования протекания раннего реконвалесцентного периода наибольшее значение имеют уровень тромбоцитов с прогностическим коэффициентом -3,9, лейкоцитов -3,6, СОЭ -3,1, гемоглобина -3,1 (таблица 2).

Таблица 2

Показатели критерия информативности (Ки) для параметров общего анализа крови у пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Показатели общего анализа крови, единица измерения	Ки	Порядковое место при математическом ранжировании
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1,9	7
Уровень гемоглобина, г/л	2,3	6
Гематокрит, %	1,7	9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,2	1
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,6	10
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,1	3
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,4	5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	1,8	8
Палочкоядерные, %	0,3	12
Эозинофилы, %	0,2	13
Моноциты, %	0,4	11
Лимфоциты, %	2,7	4
СОЭ, мм/час	3,4	2
Всего	26,0	-

Эти результаты показывают, что среди параметров общего анализа крови повышенные уровни тромбоцитов наиболее негативно влияют на выздоровление пациентов 60-74 лет с ИБС после COVID-19, так как имеют высокую отрицательную величину прогностического коэффициента и выделены нами как биомаркер общего анализа крови.

Показатели воспаления и эндогенной интоксикации в зависимости от возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в раннем реконвалесцентном периоде

Оценка восстановительного периода пациентов с ИБС в зрелом и пожилом возрасте через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции по показателям воспаления и эндогенной интоксикации свидетельствует о том, что многие названные показатели пожилых пациентов по прошествии заболевания оставались выше аналогичных показателей лиц

45-59 лет со статистически значимым различием. Так, среди обследованных представителей 60-74 лет на момент проведения лабораторных исследований значимо и наиболее существенно был повышен уровень антистрептолизина-О в 1,7 раза, С-реактивного белка в 1,7 раза и высокочувствительного С-реактивного белка в 1,8 раза относительно пациентов зрелого возраста. Повышенными, но в меньшей степени оставались серомукоид – в 1,5 раза, креатинин и билирубин в 1,2 раза (таблица 3).

Таблица 3

Показатели воспаления и эндогенной интоксикации в раннем периоде выздоровления пациентов с перенесённым COVID-19 и сочетанной ИБС

Изучаемый показатель, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты среднего возраста с ИБС после COVID-19	Пациенты пожилого возраста с ИБС после COVID-19
С-реактивный белок, мг/л	0,0-5,0	16,4±0,9**	27,6±1,2* [#]
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	0,0-1,0	3,2±0,4**	5,6±0,3* [#]
Серомукоид, Ед	0,5-1,2	0,17±0,1	0,25±0,2
Мочевина, ммоль/л	3,0-9,2	3,6±0,9	3,9±1,1
Билирубин, мкмоль/л	0,0-21,0	9,7±0,5	11,5±0,4
Креатинин, мкмоль/л	62,0-106,0	61,4±2,2	71,3±2,4*
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	<200,0	120,9±3,5	208,1±3,2* [#]
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,0-3,3	1,9±0,2	1,8±0,3

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Референсный уровень статистически значимо превышал содержание С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в обеих группах и содержание антистрептолизина-О у пациентов 60-74 лет.

При этом информативными параметрами являлись антистрептолизин-О, высокочувствительный С-реактивный белок и С-реактивный белок. Данные показатели имели и высокие прогностические коэффициенты, свидетельствующие о наибольшем влиянии на выздоровление пациентов 60-74 лет с ИБС через 3-4 недели после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Поэтому среди параметров воспаления и эндогенной интоксикации биомаркерами раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ИБС и перенесенным COVID-19 следует признать: повышенное содержание антистрептолизина-О, высокочувствительного С-реактивного белка, С-реактивного белка.

Корреляционный анализ между наиболее информативными и прогностически значимыми показателями общего анализа крови и показателями воспаления, эндогенной интоксикации, зарегистрированными у пациентов с ИБС зрелого и пожилого возраста через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции, показал наличие ассоциаций между различными исследованными показателями. Так, между уровнем тромбоцитов и содержанием антистрептолизина-О в крови пожилых пациентов существует в раннем реконвалесцентном периоде умеренная прямая корреляция. Напротив, среди пациентов 45-59 лет корреляционная связь слабее.

У пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, корреляция тромбоцитов в крови с уровнем антистрептолизина в крови по величине коэффициента корреляции соответствует умеренной связи. Среди пациентов с ИБС 45-59 лет через 3-4 недели после COVID-19, несмотря на более низкое значение коэффициента корреляции, связь, как и в предыдущем случае, является умеренной и статистически значимой в обеих группах (рисунок 1).

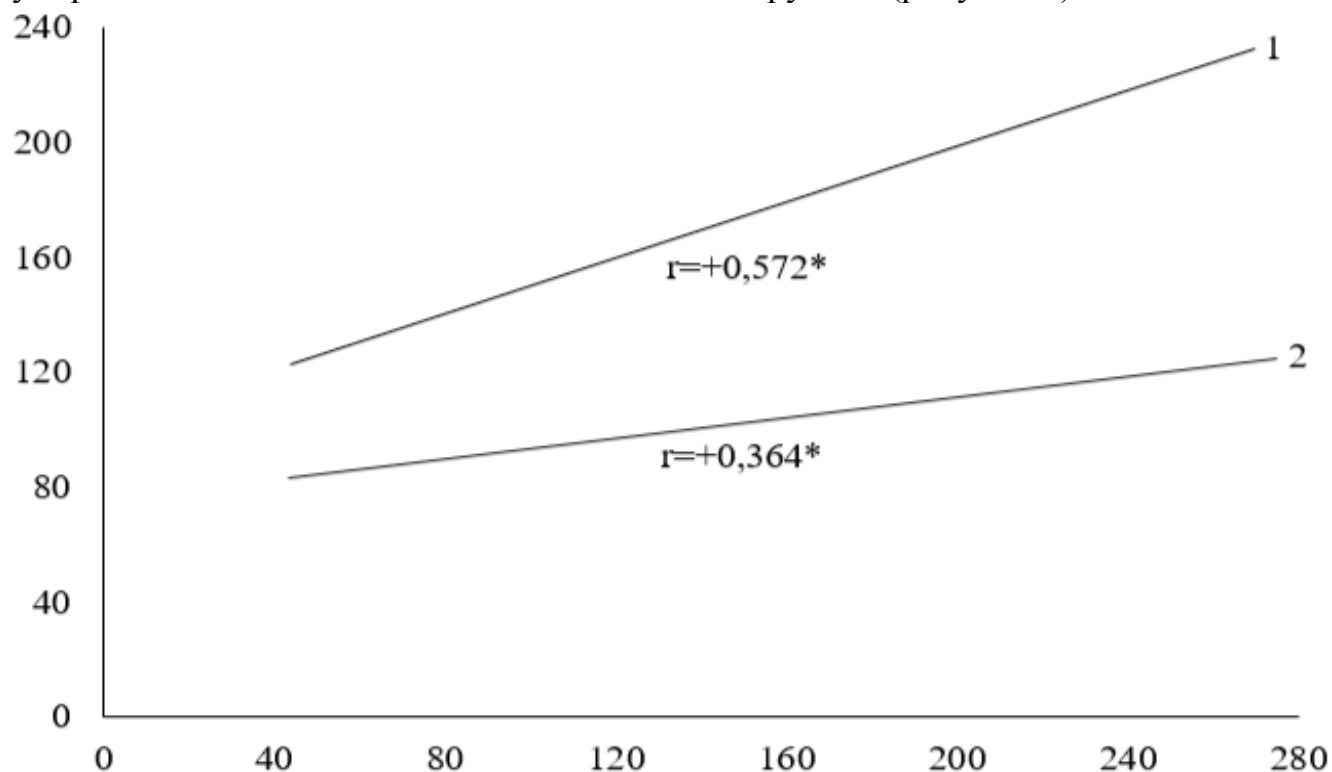


Рисунок 1. – Корреляционная связь между содержанием в периферической крови тромбоцитов и антистрептолизина-О в ранний период выздоровления пациентов зрелого (2) и пожилого (1) возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию.

(Примечание: по оси абсцисс изображено содержание тромбоцитов в крови, а по оси ординат – содержание антистрептолизина-О в крови; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Различия в белковом и липидном обмене пациентов зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в раннем реконвалесцентном периоде

Обследование переболевших новой коронавирусной инфекцией пациентов пожилого возраста с сопутствующей ИБС по изучению белковых фракций и их соотношения в крови выявило, что в указанной клинической группе статистически значимо ниже уровень как альбуминов, так и глобулинов ($p < 0,01$). При этом более существенным оказалось различие в содержании γ -глобулинов, которое было выше в данной группе пациентов в 1,7 раза и β -глобулина в 1,4 раза относительно пациентов 45-59 лет. При этом содержание глобулина, α_1 -глобулина и γ -глобулина превышало референсную величину у пациентов 60-74 лет (таблица 4).

Таблица 4

Соотношение альбуминов и глобулинов в периферической крови пациентов с ИБС через 3-4 недели выздоровления после COVID-19 средней степени тяжести ($M \pm m$)

Название фракции белка, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты с ИБС 45-59 лет с новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели	Пациенты с ИБС 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19
Альбумин, %	55,8-66,1	61,2 \pm 1,6	54,7 \pm 1,7*
Глобулин, %	33,9-44,2	38,8 \pm 1,0	45,3 \pm 1,4* [#]
α_1 -глобулин, %	2,9-4,1	4,2 \pm 0,5	4,8 \pm 0,4 [#]
α_2 -глобулин, %	7,1-11,8	9,7 \pm 0,4	10,2 \pm 0,3
β -глобулин, %	8,0-18,0	12,3 \pm 0,3	8,5 \pm 0,4
γ -глобулин, %	11,1-18,8	12,6 \pm 1,2	21,8 \pm 1,6* [#]
Общий белок, г/л	64,0-83,0	73,5 \pm 2,3	63,8 \pm 1,9

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Критерии информативности содержания в крови фракций белков оказались ниже относительно рассмотренных ранее показателей воспаления и эндогенной интоксикации, включая α_1 -глобулин и γ -глобулин. Также низкой была прогностическая значимость большинства фракций белков.

Изучение содержания различных фракций липопротеидов в периферической крови для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода пожилых, страдающих ИБС, и с наличием COVID-19 в анамнезе по сравнению с группой представителей зрелого возрастного ценза с ИБС через 3-4 недели и наличием в анамнезе новой коронавирусной инфекции выявило репрезентативные различия по большинству параметров.

В наибольшей степени отличие установлено по содержанию в крови триглицеридов, уровень которых был в 2,2 раза выше со статистически значимым различием среди представителей 60-74 лет, чем 45-59 лет. У первых оказалось выше также содержание аполипротеина-В в 1,6 раза ($p < 0,01$), но ниже в 1,5 раза содержание аполипротеина-А относительно пациентов 45-59 лет с ИБС, болевших COVID-19. Содержание аполипротеина-В, ЛПОНП превышало референсное значение у лиц 45-59 лет, а аполипротеина-В, триглицеридов и общего холестерина – у пожилых пациентов (таблица 5).

Таблица 5

Соотношение различных фракций липопротеидов в периферической крови пациентов с ИБС через 3-4 недели выздоровления после новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести ($M \pm m$)

Название фракции липопротеидов, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты с ИБС 45-59 лет с COVID-19 в анамнезе через 3-4 недели	Пациенты с ИБС 60-74 лет через 3-4 недели после COVID-19
Аполипротеин-А, г/л	$>1,4$	$2,6 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3^*$
Аполипротеин-В, г/л	$<1,0$	$1,5 \pm 0,3^{**}$	$2,4 \pm 0,2^{* \#}$
Триглицериды, ммоль/л	$<1,7$	$1,3 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,4^{* \#}$
Общий холестерин, ммоль/л	$<5,2$	$3,8 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,4$
ЛПНП, ммоль/л	$<3,0$	$2,5 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2^{* \#}$
ЛПОНП, ммоль/л	0,16-0,95	$1,1 \pm 0,02^{**}$	$0,8 \pm 0,03^*$
ЛПВП, ммоль/л	$>1,0$	$1,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Ранний реконвалесцентный период у пожилых пациентов, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, среди изученных параметров липидограммы более информативно характеризует содержание в плазме крови триглицеридов. Наряду с этим проведённые расчеты иллюстрируют достаточную информативность для решения поставленной медицинской задачи содержания в плазме крови аполипротеина-В и аполипротеина-А, причём величина информативности обоих показателей практически эквивалентна с небольшим превышением для аполипротеина-В. Следовательно, среди показателей белкового и липидного обмена в качестве биомаркеров раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с ИБС, перенесших COVID-19, выделены: повышенное содержание γ -глобулина, аполипротеина-В и триглицеридов в крови.

Возрастные различия системного цитокинового профиля и коагулограммы среди пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после перенесенной новой коронавирусной инфекции

В ранние сроки выздоровления после перенесённого COVID-19 у пациентов пожилого возраста с ИБС концентрация многих изученных цитокинов в плазме крови оставалась повышенной по сравнению с лицами 45-59 лет. Превышение референсных значений в обеих группах установлено для IL-17, TNF- α и IFN- α , а среди пожилых пациентов – для IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-17 (таблица 6).

Таблица 6
Уровень цитокинов в плазме крови пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС после COVID-19 в ранние сроки выздоровления (M \pm m, пг/мл)

Название цитокинов	Референсный уровень	Пациенты 45-59 лет с ИБС и COVID-19	Пациенты 60-74 лет с ИБС и COVID-19
IL-2	0-10	3,3 \pm 0,3	5,9 \pm 0,5
IL-3	0-4	4,1 \pm 0,2	6,7 \pm 0,3*. [#]
IL-4	0-4	4,6 \pm 0,4**	5,1 \pm 0,4 [#]
IL-6	0-7	6,4 \pm 0,7	32,9 \pm 2,3*. [#]
IL-7	0-18	16,3 \pm 0,8	21,5 \pm 1,2*. [#]
IL-10	0-31	12,0 \pm 0,8	21,4 \pm 1,2*
IL-15	0-30	20,4 \pm 0,8	29,8 \pm 1,1*
IL-17	0-5	7,6 \pm 0,7**	25,4 \pm 1,9*. [#]
IL-18	104-640	82,5 \pm 2,2	72,5 \pm 1,8*
TNF- α	<8,1	55,6 \pm 2,1**	128,6 \pm 2,7*. [#]
IFN- α	0-10	67,9 \pm 2,2**	97,4 \pm 3,2*. [#]
IFN- γ	0-50	24,8 \pm 1,6**	57,6 \pm 2,8*

*p<0,01 между группами, **p<0,01 относительно референсного уровня, #p<0,01 относительно референсного уровня

Крайне высоким в этот период оставался в плазме крови уровень провоспалительного IL-6, когда его содержание в 5,1 раза превышало аналогичный параметр пациентов зрелого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе со статистически значимым различием между группами. Среди пожилых пациентов с ИБС и перенесённым COVID-19 средней степени тяжести в раннем периоде выздоровления выявлено высокое содержание IL-17 в 3,3 раза по сравнению с группой пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19.

Следует указать также на значительно повышенные уровни TNF- α в 2,3 раза и IFN- γ в 2,3 раза в плазме крови пациентов пожилого возраста с ИБС и COVID-19 в ранние сроки выздоровления по сравнению с пациентами зрелого возраста, страдающих ИБС, и COVID-19 в анамнезе. При этом достоверно повышенные концентрации TNF- α и IFN- γ в раннем периоде выздоровления пациентов 60-74 лет с ИБС после перенесённого COVID-19 были практически в равной степени относительно группы зрелого возраста.

Использование показателей информативности изученных системных цитокинов для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода у пожилых пациентов с наличием ИБС и ранее перенесенной новой коронавирусной инфекции показало, что практически все цитокины являются информативными, поскольку расчётные значения превышали 1,0 (таблица 7).

Таблица 7

Информативность цитокинов крови пожилых пациентов с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией для оценки процесса выздоровления через 3-4 недели

Цитокин крови	Ки	Порядковое место при математическом ранжировании
IL-2	3,1	6
IL-3	3,3	5
IL-4	0,9	12
IL-6	8,7	1
IL-7	1,9	8
IL-10	1,8	9
IL-15	1,6	10
IL-17	7,1	2
IL-18	1,2	11
TNF- α	4,5	3
IFN- α	2,2	7
IFN- γ	4,2	4
Всего	40,5	-

Отдельные цитокины (IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ) обладают высокой прогностической значимостью и их повышенное содержание негативно влияет на выздоровление. Среди цитокинов крови в качестве биомаркеров раннего периода реконвалесценции пожилых с ИБС, перенесших COVID-19, выделены: повышенная экспрессия IL-6 и IL-17.

Содержание многих параметров коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, статистически значимо выше относительно представителей зрелого возраста с аналогичной кардиоваскулярной патологией и COVID-19. Содержание D-димера превышало референсный уровень в обеих группах, а в пожилом возрасте ещё протромбиновое время. Однако наибольшие различия в параметрах коагулограммы пациентов сравниваемых групп выявлены по содержанию в крови фибриногена в 1,6 раза и D-димера в 1,7 раза, по уровню которых представители пожилого возраста существенно превосходили пациентов зрелого возраста. Другие параметры коагулограммы также имели статистические различия, но менее существенные. У пожилых

пациентов с ИБС и наличием в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции достоверно снижено содержание антитромбина III в 1,4 раза (таблица 8).

Таблица 8

Изменения параметров коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде в группе пациентов пожилого и зрелого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметр коагулограммы, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты зрелого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе	Пациенты пожилого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе
Фибриноген, г/л	2,0-3,9	2,3±0,05	3,6±0,07*
Антитромбин III, %	83,0-128,0	114,2±3,2	82,1±1,9*
Протромбиновый индекс, сек.	90-105	86,4±1,7	112,7±2,5*
Протромбиновое время, сек.	9,4-12,5	9,7±0,8	13,9±1,1* [#]
Тромбиновое время, сек.	14,0-21,0	11,3±0,9	16,8±0,7*
АЧТВ, сек.	25,1-36,5	23,6±1,1	31,5±1,2*
D-димер, нг/мл	<243,0	331,2±4,1**	578,4±3,9* [#]

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Для всех показателей коагулограммы критерий общей информативности был ниже, чем для ранее рассмотренных системных цитокинов. Как следует из полученных результатов, для оценки процесса выздоровления пожилых пациентов с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, важное значение принадлежит уровню D-димера, протромбинового времени и фибриногена. Прогностические коэффициенты для показателей коагулограммы имели отрицательные значения, за исключением содержания антитромбина III.

Итак, среди показателей коагулограммы биомаркерами раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с ИБС, перенесших COVID-19, идентифицированы: повышенные уровни D-димера и протромбинового времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение в зависимости от возраста параметров гемограммы, воспаления и эндогенной интоксикации, липидного и белкового обмена, системного цитокинового профиля и коагулограммы у пациентов с ИБС через 3-4 недели после перенесенной новой коронавирусной инфекции выявило среди представителей 60-74 лет статистически значимо повышенное содержание тромбоцитов, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка, антистрептолизина-О, γ -глобулина, триглицеридов, аполипротеина-В,

интерлейкинов-6, 17, D-димера в крови и величины протромбинового времени по сравнению с пациентами 45-59 лет, имеющих высокую информативность и прогностическую значимость. Установлено замедление восстановления вышеназванных показателей до референсных величин среди пожилых пациентов с ИБС после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которые идентифицированы в качестве биомаркеров оценки раннего реконвалесцентного периода и могут использоваться в геронтологической практике.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, среди параметров гемограммы статистически значимо отличаются от пациентов зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по ряду показателей, но по превышению референсного уровня – по содержанию тромбоцитов ($359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ против $177,8 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) в раннем реконвалесцентном периоде с высокой информативностью и прогностической значимостью.

2. Среди пациентов 60-74 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, выявлено повышенное содержание антистрептолизина-О ($208,1 \pm 3,2$ МЕ/мл), С-реактивного белка ($27,6 \pm 1,2$ мг/л), высокочувствительного С-реактивного белка ($5,6 \pm 0,3$ мг/л) в раннем реконвалесцентном периоде по сравнению с представителями 45-59 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, среди которых данные параметры крови составляли $120,9 \pm 3,5$ МЕ/мл, $16,4 \pm 0,9$ мг/л, $3,2 \pm 0,4$ мг/л соответственно. При этом отмечался широкий диапазон, в котором варьировали информативность и прогностическая значимость исследуемых показателей.

3. В зависимости от возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенной новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели после выздоровления диагностированы повышенный уровень γ -глобулина до $21,8 \pm 1,6\%$ в пожилом возрасте против $12,6 \pm 1,2\%$ в зрелом возрасте, триглицеридов до $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, аполипротеина-В до $2,4 \pm 0,2$ г/л против $1,5 \pm 0,3$ г/л и пониженное содержание β -глобулина до $8,5 \pm 0,4\%$ против $12,3 \pm 0,3\%$, аполипротеина-А до $1,7 \pm 0,3$ г/л против $2,6 \pm 0,3$ г/л в крови. Большинство других параметров белкового и липидного обмена имеют низкую информативность и прогностическую значимость.

4. Среди пациентов пожилого возраста относительно зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в ранние сроки реконвалесценции наблюдались повышенные концентрации в системном кровотоке интерлейкина-6, интерлейкина-17, интерферона- γ , интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли- α . Среди системных цитокинов наибольшей информативностью и прогностической значимостью обладают интерлейкин-6 и интерлейкин-17, которые верифицированы как биомаркеры оценки раннего реконвалесцентного периода.

5. Сравнимые пациенты зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе статистически значимо различаются по уровню фибриногена – $2,3 \pm 0,05$ г/л против $3,6 \pm 0,07$ г/л, антитромбина III – $114,2 \pm 3,2\%$ и $82,1 \pm 1,9\%$ в крови, протромбинового времени – $9,7 \pm 0,8$ с и $13,9 \pm 1,1$ с, D-димера – $331,2 \pm 4,1$ нг/мл и $578,4 \pm 3,9$ нг/мл с наибольшей информативностью и прогностической значимостью для D-димера и протромбинового времени, рассматриваемых в качестве биомаркеров оценки раннего периода реконвалесценции.

6. Высокоинформативными биомаркерами раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19, являются: повышенное содержание антистрептолизина-О, высокочувствительного С-реактивного белка, С-реактивного белка, тромбоцитов, γ -глобулина, аполипротеина-В, триглицеридов, интерлейкинов-6,17, D-димера в крови, увеличение протромбинового времени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе лабораторных показателей пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели, после перенесенной новой коронавирусной инфекции рекомендуется учитывать возрастные особенности восстановления, поскольку у пожилых оно происходит медленнее, чем у лиц зрелого возраста.

2. В качестве биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, среди клинико-биохимических показателей крови предлагается использовать повышенные уровни тромбоцитов, антистрептолизина-О, высокочувствительного С-реактивного белка, С-реактивного белка, γ -глобулина, аполипротеина-В и триглицеридов в крови.

3. Среди параметров цитокиновой и свёртывающей систем для оценки раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в качестве биомаркеров рекомендуются следующие: интерлейкин-6, интерлейкин-17, D-димер, протромбиновое время, имеющие повышенные уровни в крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. *Агарков, Н.М.* Системные цитокины у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19 в ранние сроки выздоровления / Н.М. Агарков, Н.И. Жернакова, В.А. Негребецкий // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 6. – С. 1417-1422 (Scopus).

2. *Агарков, Н.М.* Психологический домен пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в ранние сроки выздоровления / Н.М. Агарков, В.А. Негребецкий // Современные

проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 3. – С. 243-256.

3. Биомаркеры реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19 / В.А. Негребецкий, Ф.А. Пятокович, Н.М. Агарков, Д.Р. Шмарова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 1. – С. 227-240.

4. *Негребецкий, В.А.* Корреляционные связи цитокинов крови у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в ранние сроки выздоровления после COVID-19 / В.А. Негребецкий, Д.Р. Шмарова, Н.М. Агарков // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 3. – С. 432-443.

Публикации в других изданиях

5. *Негребецкий, В.А.* Гериатрический статус пациентов с ишемической болезнью сердца после коронавирусной инфекции / В.А. Негребецкий // Интегративные тенденции в медицине и образовании – 2023: сб. науч. статей в 4 т. / РАЕН, Акад. социального образования, Курский гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: В.А. Иванов [и др.]. – Курск, 2023. – Т. 1. – С. 177-179.

6. *Негребецкий, В.А.* Корреляционные связи и алгоритмизация анализа цитокинового статуса пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде выздоровления после COVID-19 / В.А. Негребецкий, С.Н. Гонтарев, В.А. Иванов // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 8-20.

7. *Негребецкий, В.А.* Цитокиновые биомаркеры оценки раннего реконвалесцентного периода пациентов с ишемической болезнью сердца разного возраста после COVID-19 / В.А. Негребецкий // Интегративные тенденции в медицине и образовании – 2023 : сб. науч. статей : в 4 т. / РАЕН, Акад. социального образования, Курский гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: В.А. Иванов [и др.]. – Курск, 2023. – Т. 4. – С. 95-97.

8. *Негребецкий, В.А.* Корреляционные связи системных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенным COVID-19 / В.А. Негребецкий, Н.М. Агарков, Д.Р. Шмарова // Врач. – 2023. – № 11. – С. 51-54.

9. *Негребецкий, В.А.* Возрастные особенности информативности клинико-лабораторных показателей пациентов с ишемической болезнью сердца после выздоровления от новой коронавирусной инфекции / В.А. Негребецкий, Д.Р. Шмарова, М.В. Алымова // Интегративные тенденции в медицине и образовании – 2024 : сб. научн. статей : в 4 т. / РАЕН, Акад. социального образования, Курский гос. мед. ун-т [и др.]; редкол.: В.А. Иванов [и др.]. – Курск, 2024. – Т. 1. – С. 91-92.

Тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов

10. *Негребецкий, В.А.* Влияние пандемии COVID-19 на пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе / В.А. Негребецкий // Проблемы

и успехи современной геронтологии и гериатрии: матер. Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 3 декабря 2019 г. / под ред. А.В. Чернова. – Воронеж, 2019. – С. 44-45.

11. *Негребецкий, В.А.* Изменение физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца после перенесенного COVID-19 / В.А. Негребецкий // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2023) : сб. ст. по материалам IX Междунар. науч. конф. (г. Пенза, 28–29 сентября 2023 г.) / под ред. А. Н. Митрошина, С. М. Геращенко. – Пенза, 2023. – С. 95-96.

12. *Негребецкий, В.А.* Прогнозирование на ЭВМ течения ишемической болезни сердца у пациентов после COVID-19 по биомаркерам интерлейкинового статуса / В.А. Негребецкий // Менеджмент в здравоохранении: вызовы и риски XXI века (Management in the Healthcare: Challenges and Risks in the 21st century): VIII междунар. науч.-практ. конф., Волгоград, 16–17 ноября 2023 г. : сб.к матер. / ред. кол.: С. Ю. Соболева, Ю. В. Гапоненко, Д. С. Липов. – Волгоград, 2023. – С. 111-112.

13. *Негребецкий, В.А.* Сердечно-сосудистые заболевания гериатрических пациентов с новой коронавирусной инфекцией / В.А. Негребецкий // Проблемы и успехи современной геронтологии и гериатрии: матер. Междунар. науч.-практ. конф., Воронеж, 3 декабря 2019 г. / под ред. А.В. Чернова. – Воронеж, 2019. – С. 23-26.

Учебно-методические пособия

14. Основы геронтологии: учебно-методическое пособие / В.А. Иванов, О.В. Струкова, В.А. Негребецкий. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2016. – 39 с.

Авторские свидетельства

15. Прогнозирование исходов новой коронавирусной инфекции в зависимости от гериатрического и иммунного статуса: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ 2023665765 Рос. Федерация / В.А. Иванов, В.А. Негребецкий / правообладатель ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ. – № 2023664607; заявл. 04.07.2023 ; зарегистрировано 20.07.2023 в Реестре программ для ЭВМ ФИПС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время,

ИБС – ишемическая болезнь сердца,

КИ – критерий информативности,

ПЦР – полимеразная цепная реакция,

СОЭ – скорость оседания эритроцитов,

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

IL – интерлейкин,

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19.

НЕГРЕБЕЦКИЙ Виктор Анатольевич БИОМАРКЕРЫ РАННЕГО ПЕРИОДА РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА А ПОСЛЕ COVID-19 / Автореф. дис. канд. биол. наук: 3.1.31. Геронтология и гериатрия, СПб. – 2024. – 24 с.

Подписано в печать «__» _____ 2024 г. Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ ____.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательства СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5