

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета
Д 75.2.020.01 при Автономной научной некоммерческой организации
высшего образования Научно-исследовательский центр
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
по диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук ВОЕЙКОВОЙ Анны Владимировны
на тему: «Возрастные особенности лабораторных показателей крови
у людей при COVID-19»**

Для рассмотрения работы А.В. Воейковой была создана комиссия из членов диссертационного совета в составе: з.д.н. РФ, д.м.н., профессор И.М. Кветной (председатель); з.д.н. РФ, д.б.н., профессор А.В. Арутюнян; д.м.н., профессор Д.С. Медведев.

Комиссия ознакомилась с диссертацией и представленными документами.

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии») под руководством член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.М. Иванова.

Диссертация была апробирована 27 июня 2023 г. протокол № 6 на совместном заседании отделов биogerонтологии, клеточной биологии и патологии, клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и рекомендована к защите на Диссертационном совете Д 75.2.020.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 3.1.31 - геронтология и гериатрия.

Актуальность исследования.

С декабря 2019 г. регистрировалась пандемия нового инфекционного заболевания COVID-19. Новая коронавирусная инфекция была зафиксирована более чем в 250 странах мира и инфицированию подверглось более 680 млн человек. По статистике, 80% людей перенесли это заболевание в легкой форме, а 20% – в тяжелой. Наибольшее число умерших от коронавирусной инфекции – это люди, перешагнувшие 60-летний рубеж. Так же около 80% летальных исходов приходится на людей пожилого возраста.

Частое коморбидное состояние лиц старших возрастных групп обуславливает сложности дифференциальной диагностики многих заболеваний. Значимость роли лабораторных показателей была продемонстрирована в многочисленных (17 версий) методических рекомендациях, посвященных диагностике и лечению COVID-19. Исследования иммунобиохимических показателей крови в значительной

степени оказывают влияние на принятие правильного клинического алгоритма лечения.

Многие международные исследователи работали над созданием наиболее полных прогностических систем для пациентов с COVID-19, но не всегда они отображают точную оценку, что, вероятно, связано с отсутствием в некоторых из них учета возраста, который является основополагающим эндогенным биологическим фактором и коморбидности пациентов.

Кроме полиморбидности и наличия старческой астении на повышение вероятности наступления неблагоприятного исхода у людей старшей возрастной категории оказывают влияние фоновые хронические воспаления. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции активно исследовалась роль иммунобиохимических показателей в прогнозировании течения и уровня летальности заболевших людей старших возрастных групп, оценки адекватности назначенной терапии при COVID-19.

Разработка алгоритмов прогнозирования исходов, в том числе летального, у групп людей пожилого и старческого возраста представляет собой актуальную геронтологическую проблему. Среди потенциальных предикторов рассматриваются иммунобиохимические показатели крови. Остается важным уточнение изменений этих показателей у людей данных возрастных групп с COVID-19 и их использование в качестве предикторов различных исходов заболевания.

В настоящее время в России 15% населения составляют лица старше 65 лет. В последующее десятилетие число людей старшего возраста будет увеличиваться. Согласно докладу, выпущенному Всемирной организацией здравоохранения (30.09.2015), ожидается удвоение числа пожилых людей к 2050 г. В связи с этим все больше возрастает биологическая роль возраста, как одного из ведущих факторов, влияющих на качество и достоверность получаемого результата лабораторного исследования.

Наиболее значимые результаты, полученные в работе.

Лица во всех возрастных группах с летальным исходом имели значительно более высокий уровень ферритина: на 85,9% у лиц среднего возраста, на 84,3% у лиц пожилого возраста и у лиц старческого возраста на 39,9%, по сравнению с благоприятным. В то же время, определено, что уровень ферритина выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 76,5% и пожилого возраста на 56,3% соответственно.

Уровень С-реактивного белка выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 44,4%, пожилого возраста на 62,0% соответственно, однако у женщин старческого возраста выше на 45,8%, чем у мужчин. Уровень С-реактивного белка при неблагоприятном исходе выше по сравнению со значениями этого предиктора при благоприятном исходе у лиц среднего возраста на 98,5%, у лиц пожилого возраста на 93,4%, у лиц старческого возраста на 70,3%.

Концентрация интерлейкина-6 среди людей с COVID-19 имела возраст-ассоциированную восходящую тенденцию. Так, уровень интерлейкина-6 при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 94,5%, у лиц пожилого возраста на 92,5%, у лиц старческого возраста на 83,6% по сравнению с благоприятным исходом. Также уровень интерлейкина-6 выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 57,7% и пожилого возраста на 46,8% соответственно, однако у лиц старческого возраста уровень интерлейкина-6 выше у женщин, чем у мужчин на 71,1%.

Было показано, что уровень D-димера при неблагоприятном исходе выше по сравнению со значениями этого показателя при благоприятном исходе у лиц среднего возраста на 38,5%, у лиц пожилого возраста на 36,1%, у лиц старческого возраста на 38,0% соответственно.

Установлено, что уровень прокальцитонина выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 60,0% и пожилого возраста на 16,7% соответственно. Уровень прокальцитонина при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 96,3% по сравнению с благоприятным исходом, у лиц пожилого возраста на 86,8%, у лиц старческого возраста на 82,5% соответственно.

Определено, что уровень BNP в крови повышается у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 46,7%. Уровень BNP при неблагоприятном исходе у лиц среднего возраста выше на 50%; у лиц пожилого возраста на 75,6%, у лиц старческого возраста на 65,0% по сравнению с показателем при благоприятном исходе.

Уровень сердечного тропонина I в зависимости от возраста продемонстрировал однозначную восходящую тенденцию, показатели этого лабораторного предиктора статистически значимо выше у людей всех возрастных групп при неблагоприятном исходе по сравнению с благоприятным. Уровень тропонина I при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 93,7% по сравнению со значениями при благоприятном исходе заболевания, у лиц пожилого возраста на 93,4%, у лиц старческого возраста на 90,1% соответственно. В средней возрастной группе при сравнении по гендерному признаку уровень в крови тропонина I выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 31,5%.

Полученные результаты лабораторных показателей демонстрируют прогностическую ценность при создании математической модели по прогнозированию неблагоприятного исхода при COVID-19 у лиц разных возрастных групп. Так, согласно полученной модели прогностическую ценность у лиц среднего возраста имеют значения уровни показателей интерлейкина-6 и прокальцитонина; у лиц пожилого возраста - тропонин I, прокальцитонин, С-реактивный белок. В то же время, у людей старческого возраста такими прогностическими показателями оказались интерлейкин-6 и тропонин I.

Достоверность работы обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований, применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и методов математико-статистической обработки полученных данных.

Новизна работы. В рамках диссертационной работы впервые была определена роль и значение особенностей лабораторных показателей крови при мониторинговании биологических проб людей с COVID-19 в разных возрастных группах.

Было показано, что уровень интерлейкина-6 выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 57,7% ($p=0.019$) и пожилого возраста на 46,8% ($p<0.001$) соответственно, однако у лиц старческого возраста уровень интерлейкина-6 выше у женщин, чем у мужчин на 71,1% ($p<0.001$). Уровень интерлейкина-6 при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 94,5% ($p<0.001$), чем при благоприятном исходе; у лиц пожилого возраста на 92,5% ($p<0.001$), у лиц старческого возраста на 83,6% ($p<0.001$).

Доказано, что уровень ферритина выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 76,5% ($p<0.001$) и пожилого возраста на 56,3% ($p<0.001$) соответственно. Уровень ферритина при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 85,9% ($p<0.001$), у лиц пожилого возраста на 84,3% ($p<0.001$), у лиц старческого возраста на 39,9% ($p<0.001$), чем при благоприятном исходе.

Показано, что уровень тропонина I выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 31,5% ($p<0.001$). Уровень тропонина I при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 93,7% ($p<0.001$) по сравнению со значениями при благоприятном исходе заболевания, у лиц пожилого возраста на 93,4% ($p<0.001$), у лиц старческого возраста на 90,1% ($p<0.001$) соответственно.

Впервые было показано, что уровень прокальцитонина выше у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 60,0% ($p<0.001$) и пожилого возраста на 16,7% ($p=0.030$) соответственно. Уровень прокальцитонина при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 96,3% ($p<0.001$) по сравнению с благоприятным исходом, у лиц пожилого возраста на 86,8% ($p<0.001$), у лиц старческого возраста на 82,5% ($p<0.001$) соответственно.

Было определено, что уровень BNP повышается у мужчин по сравнению с женщинами среднего возраста на 46,7% ($p<0.001$). Уровень BNP при неблагоприятном исходе у лиц среднего возраста выше на 50% ($p<0.001$); у лиц пожилого возраста на 75,6% ($p=0.004$), у лиц старческого возраста на 65,0% ($p<0.001$) по сравнению с благоприятным исходом.

Было установлено, что у лиц среднего возраста уровень С-реактивного белка выше у мужчин по сравнению с женщинами на 44,4% ($p<0.001$), у лиц пожилого возраста на 62,0% ($p<0.001$), старческого возраста на 45,8% ($p=0.002$) соответственно. Уровень С-реактивного белка

при неблагоприятном исходе выше по сравнению со значениями этого предиктора при благоприятном исходе у лиц среднего возраста на 98,5% ($p < 0.001$), у лиц пожилого возраста на 93,4% ($p < 0.001$) у лиц старческого возраста на 70,3% ($p < 0.001$).

Было показано, что уровень D-димера при неблагоприятном исходе выше по сравнению со значениями этого показателя при благоприятном исходе у лиц среднего возраста на 38,5% ($p = 0.044$), у лиц пожилого возраста на 36,1% ($p = 0.022$) у лиц старческого возраста на 38,0% ($p < 0.001$).

Обнаружено, что у людей среднего возраста в качестве дополнительного предиктора неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции может выступать интерлейкин-6 и прокальцитонин, у людей пожилого возраста - сердечный тропонин I, прокальцитонин и С-реактивный белок; для группы людей старческого возраста при использовании модели по прогнозированию неблагоприятного исхода такими предикторами стали интерлейкин-6 и сердечный тропонин I.

Теоретическая значимость.

Впервые была определена роль и значение особенностей таких лабораторных показателей крови, как ферритин, D-димер, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид, сердечный тропонин I при мониторинговании биологических проб людей с COVID-19 в средней, пожилой и старческой возрастных группах с целью прогнозирования исхода заболевания.

Наблюдаемые изменения иммунобиохимических показателей, таких, как С-реактивный белок, ферритин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид, сердечный тропонин I у лиц среднего, пожилого и старческого возраста при госпитализации дают возможность понять некоторые особенности ответа организма на острое состояние. Данные, полученные при первичном обследовании этих групп людей, легли в основу разработанного алгоритма прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода при COVID-19 у людей среднего, пожилого и старческого возраста на основе анализа связей между несколькими независимыми переменными.

На основе этих исследований создана база данных для стратификации уровня факторов воспаления у лиц среднего и пожилого возраста с диагнозом COVID-19, которая дает возможность проводить сравнение лабораторных показателей в крови человека со средними значениями соответствующей возрастной группы (патент №2022623320, патент №2022681724).

Результаты исследования используются в лечебно-диагностической практике Санкт-Петербургского государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно-исследовательской работе лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Рекомендации для дальнейшего использования результатов, полученных в работе.

Интерпретация результатов лабораторных исследований людей пожилого и старческого возраста требуют принятия во внимание ряда особенностей данной группы населения: наличие хронических воспалительных заболеваний, многокомпонентная терапия фоновых болезней, а также сниженный метаболизм различных органов и систем. Для повышения качества оказания медицинской помощи этим группам людей при проведении исследований крови иммунобиохимического профиля необходимо учитывать эти возрастные особенности для формирования алгоритма терапии и мониторинга состояния пациентов с целью прогноза неблагоприятных исходов, оценки степени тяжести состояния, выбора тактики лечения, оперативной оценки реакции организма на проводимую терапию.

Заключение. На основании вышеизложенного диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Воейковой Анны Владимировны на тему: «Возрастные особенности лабораторных показателей крови у людей при COVID-19» может быть оценена, как законченная, самостоятельная научно-квалификационная работа, которая полностью соответствует требованиям п. 9 -14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335; от 01.10.2018 г. № 1168, 20.03.2021, № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, содержит решение актуальной научной проблемы для современной геронтологии и гериатрии, заключающееся в разработке алгоритма прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода при COVID-19 у людей среднего, пожилого и старческого возраста на основе анализа связей между несколькими независимыми переменными, полученными при первичном обследовании этих групп людей, и может быть принята к защите по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия (биологические науки).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Родионов Геннадий Георгиевич, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела биоиндикации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины

имени А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, лит. А, пом. 1Н;

Эмануэль Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Предлагается направить работу Воейковой Анны Владимировны «Возрастные особенности лабораторных показателей крови у людей при COVID-19» на отзыв Ведущего учреждения в Самарский государственный медицинский университет, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

№	ФИО, ученая степень, звание	Должность, место работы
1.	Ильницкий Андрей Николаевич доктор медицинских наук, профессор	Профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Институт повышения квалификации ФМБА, 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 91.
2.	Сиволодский Юрий Евгеньевич кандидат медицинских наук	Заместитель начальника поликлиники по медицинской части ФГКУ «Поликлиника № 4 федеральной таможенной службы». 196105, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 141, строение 1.
3.	Виноградова Ирина Анатольевна доктор медицинских наук, профессор	Заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33.
4.	Разнатовский Константин Игоревич доктор медицинских наук, профессор	Заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Министерства здравоохранения Российской Федерации Главный дерматовенеролог и косметолог Комитета Здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального Округа. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

5.	Саканян Елена Ивановна доктор фармацевтических наук, профессор	Директор по науке Акционерного общества «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам» «Микроген». 115088, Россия, Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2
6	Лянг Ольга Викторовна доктор медицинских наук, доцент	профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117513, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10
7	Татарина Ольга Викторовна доктор медицинских наук	Главный специалист по гериатрии Министерства здравоохранения Республики Саха Министерство здравоохранения Республики Саха, г. Якутск, ул. Кирова, дом 18, блок Б, офис 103

Предполагаемый срок защиты:

20 декабря 2023 г.

Председатель комиссии:

з.д.н. РФ, доктор медицинских наук,
профессор

И.М. Кветной

Члены комиссии:

з.д.н. РФ, доктор биологических наук,
профессор

А.В. Арутюнян

доктор медицинских наук,
профессор

Д.С. Медведев



«18» октября 2023 г.