

*На правах рукописи*

**ВОЕЙКОВА**

**Анна Владимировна**

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ЛЮДЕЙ ПРИ COVID-19**

**3.1.31. Геронтология и гериатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации

на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Санкт-Петербург – 2023**

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

**Научный руководитель:**

Член-корреспондент РАН,  
профессор, доктор медицинских наук  
Иванов Андрей Михайлович

**Официальные оппоненты:**

**Эммануэль Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины

**Родионов Геннадий Георгиевич**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела биоиндикации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 75.2.020.01 при в 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 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

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



Козина Людмила Семеновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

С декабря 2019 г. регистрировалась пандемия нового инфекционного заболевания COVID-19 [Huang S.et al.2020]. Новая коронавирусная инфекция была зафиксирована более чем в 250 странах мира и инфицированию подверглось более 680 млн человек [COVID-19 Coronavirus pandemic. [<https://www.worldometers.info/coronavirus> (3 mart 2023)]. По статистике, 80% людей перенесли это заболевание в легкой форме, а 20% – в тяжелой [Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. 2020]. Наибольшее число умерших от коронавирусной инфекции – это люди, перешагнувшие 60-летний рубеж [Gao Y.D.et al. 2021]. Так же около 80% летальных исходов приходится на людей пожилого возраста. Эта закономерность может быть связана с такими патогенетическими механизмами, как снижение иммунитета, а также наличием ряда сопутствующих заболеваний, характерных для данной группы людей [Lu C.C.et al.2020]. Значимость роли лабораторных показателей была продемонстрирована в многочисленных (17 версий) методических рекомендациях, посвященных диагностике и лечению COVID-19. В первых версиях отображены только общие лабораторные исследования, рекомендованные для определения степени тяжести заболевших людей (выполнение общего (клинического) анализа крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин; исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови; пациентам с признаками ОДН рекомендуется выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени) [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19) Версия 1 (29.01.2020)]. В пятой версии методических рекомендаций мы видим расширение перечня иммунобиохимических показателей, необходимых для установки быстрого и точного диагноза и адекватного лечения (лактатдегидрогеназа, сердечный тропонин I, ферритин), так же впервые было рекомендовано определение D-димера [Временные методические рекомендации Версия 5 от 08.04.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).]. В седьмой версии рекомендаций перечень был расширен до определения мозгового натрийуретического пептида (BNP), прокальцитонина. В этой версии рекомендаций впервые появляется пункт об особенностях клинических проявлений у людей пожилого и старческого возраста. Здесь же было установлена периодичность мониторинга динамики этих показателей в зависимости от тяжести протекания коронавирусной инфекции. [Версия 7 от 03.06.2020. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»]. В десятой версии рекомендаций были добавлены показатели иммунной напряженности (интерлейкин-6, интерлейкин-10 и др.). [Версия 10 от 08.02.2021. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»].

С целью оценки степени тяжести и прогноза развития заболевания были созданы специальные шкалы для COVID-19: NEWS2 (National Early Warning Score 2), 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, COVID-GRAM, CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure), BCRSS (Brescia-COVID Respiratory Severity Scale). В России также разработаны оценочные инструменты ШОКС-КОВИД [Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. 2020] и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19 [Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19. 12 October 2021]. Многие международные исследователи работали над созданием наиболее полных прогностических систем для пациентов с COVID-19, но не всегда они отображают точную оценку [Benjamin GM.et al.2021; Greenhalgh T.et al.2020; COVID-19 Coronavirus pandemic. (12 October 2021).], что, вероятно, связано с отсутствием в некоторых из них учета возраста

и коморбидности пациентов [Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 13 (14.10.2021)]. При этом чувствительность и специфичность многих шкал зависела как раз от возраста заболевших людей. В некоторых последних работах пожилой возраст напрямую соотносят с факторами риска при осложненной инфекции [Lee J.Y., et al. 2020, Chen L. et al. 2020; Sousa G.J.V. et al. 2020].

При чрезмерном иммунном ответе, который ведет к генерализованному воспалению, идет повышение концентрации маркеров воспаления: С-реактивного белка (CRP), ферритина (Ferr), прокальцитонина (Pct), D-димера, интерлейкина-1(И-1) и интерлейкина-6 (И-6), мозгового натрийуретического пептида (BNP). Использование статистических методов анализа показало, что предикторами неблагоприятного исхода у людей с COVID-19 являются: тромбоцитопения, лимфопения, повышенные уровни маркеров воспаления, лихорадка [Huang I., et al. 2020; Choron R.L. et al. 2021; Huang I., Pranata R. 2020; Chew N.W. et al. 2021].

Кроме полиморбидности и наличия старческой астении на повышение вероятности наступления неблагоприятного исхода у людей старшей возрастной категории оказывает наличие фоновых хронических воспалений [Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. 2020; Ganz T, Nemeth E. 2009]. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции активно исследуется роль иммунобиохимических показателей в прогнозировании течения и уровня летальности заболевших людей старшей возрастной группы, 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 тему. 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.

**Цель исследования:** Оценить информативность лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и определить прогностически достоверные предикторы исхода заболевания у лиц разных возрастных групп.

#### **Задачи исследования**

1. Исследовать уровень маркеров воспаления: ферритина, С-реактивного белка, интерлейкина-6 в крови мужчин и женщин разных возрастных групп с COVID-19 для выявления связи с исходом заболевания.
2. Проанализировать значения уровня D-димера в крови мужчин и женщин разных возрастных групп с подтвержденным диагнозом COVID-19.
3. Изучить роль уровня содержания прокальцитонина в крови и перспективность его применения для определения тяжести состояния мужчин и женщин среднего, пожилого и старческого возраста с COVID-19.
4. Оценить возможность применения методики определения мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I для стратификации тяжести заболевания у мужчин и женщин разных возрастных групп при COVID-19.
5. Разработать алгоритм применения лабораторных предикторов для прогнозирования исходов заболевания у лиц среднего, пожилого и старческого возраста при COVID-19 с применением регрессионного анализа.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые была определена роль и значение особенностей лабораторных показателей крови: ферритина, D-димера, С-реактивного белка, интерлейкина-6, прокальцитонина, мозгового натрийуретического пептида, сердечного тропонина I при мониторинге биологических проб людей с COVID-19 в средней, пожилой и старческой 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 дополнительными предикторами неблагоприятного исхода может выступать 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.

### **Научно-практическая значимость работы**

Оценка концентрации факторов воспаления в зависимости от возраста выявила однозначную восходящую тенденцию при летальном исходе заболевания, что было характерно для следующих показателей: интерлейкина-6, прокальцитонина, мозгового натрийуретического пептида, сердечного тропонина I, D-димера. Сравнительная оценка уровня таких показателей, как ферритин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид, сердечный тропонин I, D-димер, продемонстрировала статистически значимые различия в зависимости от исхода заболевания

у всех возрастных групп. При проведении корреляционного анализа с использованием точечно-бисериального коэффициента между неблагоприятным исходом и биохимическими показателями у лиц средней возрастной группы (34-59 лет) были получены слабые, но статистически значимые корреляционные связи с И-6 ( $r=0,111$  при  $p=0,006$ ), Ferr ( $r=0,239$  при  $p<0,001$ ), BNP ( $r=0,107$  при  $p=0,009$ ) и умеренные, но статистически значимые корреляционные связи с TnI ( $r=0,585$  при  $p<0,001$ ), Pct ( $r=0,379$  при  $p<0,001$ ), CRP ( $r=0,621$ , при  $p <0,001$ ). У лиц 60-74 лет были получены умеренные, но статистически значимые корреляционные связи с И-6 ( $r=0,378$  при  $p<0,001$ ), Ferr ( $r=0,320$  при  $p=0,001$ ), TnI ( $r=0,454$  при  $p<0,001$ ), Pct ( $r=0,470$  при  $p<0,001$ ), BNP ( $r=0,288$  при  $p=0,003$ ), CRP ( $r=0,410$ , при  $p <0,001$ ). У людей старше 75 лет были получены умеренные, но статистически значимые корреляционные связи с И-6 ( $r=0,355$  при  $p=0,005$ ), TnI ( $r=0,552$  при  $p<0,001$ ), Pct ( $r=0,579$  при  $p<0,001$ ), BNP ( $r=0,344$  при  $p=0,006$ ), CRP ( $r=0,381$ , при  $p=0,003$ )

На основе исследования дополнительных иммунобиохимических показателей возможно своевременно скорректировать лечебную тактику, что в свою очередь улучшит вероятный исход у людей среднего, пожилого и старческого возраста при COVID-19 и позволит уменьшить риск летальных исходов.

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)

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Уровень интерлейкина-6, ферритина, тропонина I, прокальцитонина, мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка и D-димера статистически значимо выше при неблагоприятном исходе у лиц среднего, пожилого и старческого возраста.

2. При сравнении по гендерному признаку уровень интерлейкина-6, ферритина, тропонина I, прокальцитонина, мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка статистически значимо выше у лиц мужского пола при COVID-19 в группе среднего возраста. У мужчин пожилого возраста статистически значимо выше такие показатели, как: интерлейкин-6, ферритин, прокальцитонин и С-реактивный белок. В тоже время у женщин старческого возраста статистически значимо выше интерлейкин-6 и С-реактивный белок.

3. Полученные результаты лабораторных показателей демонстрируют прогностическую ценность при создании математической модели по прогнозированию неблагоприятного исхода при COVID-19 всех исследуемых возрастных групп. Так, согласно полученной модели, прогностическую ценность у лиц среднего возраста имеют: интерлейкин-6, прокальцитонин; у лиц пожилого возраста: тропонин I, прокальцитонин, С-реактивный белок; у людей старшей возрастной категории такими прогностическими показателями оказались интерлейкин-6 и тропонин I.

### **Степень достоверности результатов диссертации**

Достоверность результатов исследований основана на анализе литературных источников, посвященных данной проблеме, достаточной выборкой лиц ( $n=1464$ ) и высокой

статистической значимостью полученных данных. Выделенные группы лиц были статистически достоверны по количеству для решения поставленной цели и задач.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Выявлены изменения показателей ферритина, С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина-6, прокальцитонина, сердечного тропонина I, натрийуретического пептида в момент госпитализации, которые легли в основу разработки алгоритма стратификации риска развития неблагоприятного исхода у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19 на основе анализа связей между несколькими независимыми переменными (логистической регрессии).

На основе полученных данных создана база для стратификации иммунобиохимических показателей анализа крови людей среднего и пожилого возраста с подтвержденным COVID-19, которая позволяет проводить сравнение этих показателей заболевшего человека со средними значениями в данной возрастной группе.

Полученные результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику отделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно-исследовательскую работу лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Оформлено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

### **Личный вклад автора**

Автором лично поставлены цель и задачи данного исследования, проанализирована литература по изучаемой проблеме, отечественных и зарубежных авторов, разработаны и освоены методы по проведению исследования. Автор самостоятельно проводила сбор данных и обработку полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, оформление и написание рукописи.

### **Связь с научно-исследовательской работой института**

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

### **Соответствие диссертации заявленной специальности**

Диссертация «Возрастные особенности лабораторных показателей крови у людей при COVID-19» соответствует паспорту специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия: пункт 3 - Изучение морфологических и функциональных возрастных особенностей органов и систем, роли различных факторов в развитии старческих изменений в организме и механизмов формирования возрастассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов, пункт 5 - Изучение этиологии, патогенеза и патоморфологии, особенностей клинических проявлений, методов диагностики и дифференциальной диагностики болезней в пожилом и старческом возрасте с учетом возрастных изменений органов и систем организма человека, гериатрических синдромов. Совершенствование методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики болезней в пожилом и старческом возрасте.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ в отечественных журналах, включая 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

## Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического указателя литературы, содержащего ссылки на 140 работ, из них на английском 124, на русском языке – 16. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 7 рисунками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Материалы исследования

Клинической базой для проведения данного исследования явилось Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» в периоды подъема заболеваемости и реперофилирования в инфекционный стационар: I период (с 30.03.2020 г. по 26.07.2020 г.), II период (с 10.11.2020 г. по 23.02.2021 г.), III период (с 20.06.2021 г. по 31.07.2021 г.). Общее количество лиц, обследованных в рамках данного исследования, составило 1464 человека с подтвержденным диагнозом COVID-19, средний возраст  $61,1 \pm 17,3$  лет, медиана возраста 61,5 (51,0; 72,0), общее количество женщин 852 (58,2%), общее количество мужчин 612 (41,8%), общее количество лиц с неблагоприятным исходом 164 (11,2%).

В зависимости от возраста были выделены следующие группы:

1 группа (35-59 лет) – 615 человек, средний возраст  $45,1 \pm 10,7$  лет; медиана возраста 47,0 (35,0; 54,5) лет, количество мужчин 361 (58,7%), количество женщины 254 (41,3%), количество лиц с неблагоприятным исходом 15 (2,5%);

2 группа (лица в возрасте 60-74 года) – 527 человек, средний возраст  $65,5 \pm 4,1$  лет, медиана возраста 65,0 (62,0; 69,3) лет, количество мужчин 279 (52,9%), количество женщин 248 (47,1%), количество лиц с неблагоприятным исходом 57 (10,8%);

3 группа (лица 75 -89 лет) – 322 человека, средний возраст  $84,8 \pm 5,5$  года, медиана возраста 84,0 (80,0; 89,0) лет, количество мужчин 102 (31,7%), количество женщин 220 (68,3%), количество лиц с неблагоприятным исходом 92 (28,6%).

Конечные точки исследования: неблагоприятный исход - летальный и/или нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии > 5 суток, благоприятный – выписка из стационара без нахождения в реанимационном отделении.

Всем группам лиц в стационаре проводилось подробное лабораторное обследование, включающее помимо рутинных тестов, исследование уровней ферритина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, D-димера, прокальцитонина, мозгового натрийуретического пептида (BNP) и сердечного тропонина I.

Общее количество исследований составило 10248, все исследования были проведены при госпитализации в стационар (Таблица 1).

Таблица 1.

### Общее количество исследований

Показатель	Ferr	CRP	D-димер	IL-6	PCT	BNP	TNI	Итого
Кол-во исследований	1464	1464	1464	1464	1464	1464	1464	10248

### Методы исследования

Исследование было проведено в 3 этапа:

1. На первом этапе всем лицам среднего, пожилого и старческого возраста с COVID-19 при госпитализации в стационар исследовали уровни: ферритина, D-димера, С-реактивного белка, интерлейкина-6, прокальцитонина, мозгового натрийуретического пептида, сердечного тропонина I и определяли их значимость при диагностике



коронавирусной инфекции. Проводили анализ полученных данных внутри групп по гендерному признаку.

2. На втором этапе исследования производился анализ и сравнительная оценка уровня этих показателей, получение статистически значимых различий для выявления корреляционной связи с тяжестью течения и исходом заболевания в трех возрастных группах.

3. На третьем этапе проведена оценка возможности применения этих лабораторных предикторов, подбор модели, разработка алгоритма их применения при прогнозировании исходов у людей среднего, пожилого и старческого возраста при COVID-19 на основе анализа связей между несколькими независимыми переменными (логистической регрессии). Проведен анализ уровня таких показателей, как: ферритин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид, сердечный тропонин I. Проведена оценка диагностической чувствительности и специфичности с помощью анализа ROC-кривых в этих группах людей с COVID-19.

### **Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью приложений SPSS Statistics (США) и Microsoft Excel (США). Для интерпретации полученных данных на соответствие нормальному распределению применялся критерий Шапиро-Вилка. Для определения достоверности различий между группами количественных признаков применялся критерий Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Сопоставление номинальных данных производилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и критерия Фишера при частоте встречаемого признака ниже 5. Метод Спирмена использовался для поиска взаимосвязи между значениями, а также при помощи точечно-биссерийального коэффициента.

Оценка диагностической чувствительности и специфичности производилась с помощью анализа ROC-кривых. Для анализа влияния иммунобиохимических показателей на неблагоприятный исход применялась бинарная логистическая регрессия. Анализ летальности оценивался при помощи метода Каплана-Мейера. Численные показатели описывались с помощью медиан (Me) и нижнего, и верхнего квартилей (Q25; Q75). Полученные данные анализировались с указанием абсолютных значений и процентов (n, %).

При сравнении двух групп при  $p < 0,05$  отличия считались статистически значимыми. С учетом множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони: критический уровень значимости определялся по формуле:  $p = 1 - 0,951/n$ , где n – число производимых сравнений. Для сравнения трех групп при  $p < 0,017$  отличия считались статистически значимыми.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По результатам исследования выявлено, что в группе среднего возраста (34 - 59 лет) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: П-6 ( $p < 0,001$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p = 0,044$ ) (таблица 2).

В группе пожилого возраста (60-74 года) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались у таких показателей как: П-6 ( $p < 0,001$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p = 0,004$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p = 0,022$ ) (таблица 2).

В группе старческого возраста (75 лет и старше) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых

веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: П-6 ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p < 0,001$ ) (таблица 2).

Статистически значимые отличия уровней IL-6( $p=0,019$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ), TnI( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), CRP( $p < 0,001$ ), были выявлены в крови у людей среднего возраста (34 - 59лет) при сравнении групп мужского и женского пола. В группе пожилого возраста выявлены статистически значимые отличия уровней IL-6( $p < 0,001$ ), Ferr( $p < 0,001$ ), Pct( $p=0,030$ ), CRP( $p < 0,001$ ) при сравнении исследуемых показателей крови по гендерному признаку. В группе старческого возраста выявлены статистически значимые отличия при сравнении уровней исследуемых показателей крови IL-6 ( $p < 0,001$ ), CRP( $p=0,002$ ) у мужчин и женщин. При сравнении концентрации D-димера во всех исследуемых возрастных группах достоверных отличий получено не было (таблица 3).

В группе среднего возраста среди мужчин (35 - 59лет) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: П-6 ( $p < 0,001$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,00$ ), D-димер ( $p=0,042$ ) (таблица 4).

В группе пожилого возраста среди мужчин (60-74 года) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались у таких показателей как: П-6 ( $p < 0,001$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p=0,039$ ) (таблица 4).

В группе старческого возраста среди мужчин (75 лет и старше) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: П-6 ( $p < 0,038$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ) TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p=0,007$ ) (таблица 4).

При сравнении концентрации D-димера у мужчин во всех исследуемых возрастных группах достоверных отличий получено не было (таблица 4).

В группе среднего возраста среди женщин (35 - 59лет) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: П-6 ( $p < 0,001$ ), Ferr ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p=0,002$ ), D-димер ( $p=0,046$ ) (таблица 5).

В группе пожилого возраста среди женщин (60-74 года) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались у таких показателей как: П-6 ( $p < 0,001$ ), Ferr ( $p < 0,005$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p=0,040$ ) (таблица 5).

В группе старческого возраста среди женщин (75 лет и старше) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: П-6 ( $p < 0,001$ ), TnI ( $p < 0,001$ ), Pct ( $p < 0,001$ ), BNP ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), D-димер ( $p=0,003$ ) (таблица 5).

У лиц среднего возраста летальность в среднем составила - 2,43% (2,49% среди мужчин и 2,36% среди женщин). У лиц пожилого возраста летальный исход фиксировался в среднем у 10,67% лиц (13,26% у мужчин, 8,07% у женщин). В группе лиц старческого возраста неблагоприятный исход был максимальным и составлял в среднем 34,99% (38,24% у мужчин и 31,74% у женщин). Наибольшее отличие относительного числа летальных

случаев зафиксировано среди мужчин и женщин в группе пожилого возраста (13,26% у мужчин, 8,07% у женщин). Из результатов, представленных в таблице 6, видна тенденция к увеличению числа неблагоприятных исходов с возрастом, как у мужчин, так и у женщин. В группе лиц пожилого возраста получены статистически значимые отличия по уровню смертности среди мужчин и женщин. Так уровень неблагоприятных исходов достоверно был выше у мужчин пожилого возраста (13,26%), чем у женщин той же возрастной группы (8,07%) (таблица 6).

Таким образом, по результатам исследования было выявлено, что уровень ферритина увеличивался на 85,9% у лиц среднего возраста, у лиц пожилого возраста на 84,3% и у лиц старческого возраста на 39,9% при неблагоприятном исходе, по сравнению с благоприятным (таблица 2). Обнаруженная особенность позволяет предположить наличие связи между описываемым показателем и патогенезом COVID-19. Вероятно, это связано с тем, что при новой коронавирусной инфекции возможно развитие такого феномена как «цитокиновый шторм», сопровождаемого мощным выбросом белков острой фазы, в том числе ферритина. В группе старческого возраста увеличение уровня ферритина при сравнении благоприятного и неблагоприятного исходов ниже (39,9%), чем в других группах по причине того, что у лиц старческой возрастной группы наблюдается феномен «возрастного десинхроноза», связанный с нейроэндокринной дисрегуляцией.

Неблагоприятное течение заболевания, как правило, сопровождается декомпенсацией адаптационных механизмов, что, помимо всего прочего, сопровождается и резким возрастанием белков острой фазы. Так же С-реактивный белок статистически значимо выше у лиц с летальным исходом по сравнению с благоприятным: в группе среднего возраста на 98,5%, у лиц пожилого возраста на 93,4%, в группе старческого возраста на 70,3% соответственно (таблица 2). Таким образом, обнаруженные нами результаты подтверждают наличие воспалительной реакции в организме. С-реактивный белок, будучи белком острой фазы коррелирует с активностью воспалительного процесса. Кроме того, с данным веществом ряд исследователей связывает протекание процессов хронического воспаления [Ganz T., Nemeth E..2009]. Необходимо отметить, что хроническое воспаление наиболее часто встречается у людей старшей возрастной группы. Это обстоятельство является одним из факторов наличия коморбидности у лиц пожилого и старческого возраста [Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. 2020].

Наблюдалось достоверное увеличение уровня интерлейкина-6 при неблагоприятном исходе в группе среднего возраста, чем при благоприятном на 94,5%, у лиц пожилого возраста на 92,5%, у лиц старческого возраста на 83,6% соответственно (таблица 2).

Важно подчеркнуть, что фоновая концентрация цитокинов с возрастом существенно меняется. Так, современными геронтологами сформулировано понятие – SASP-фенотип (секреторный фенотип, ассоциированный со старением) [А. В. Бородкина и др. 2018]. При SASP-фенотипе существенно повышается уровень таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, причем с возрастом проявление патологического фенотипа только усиливается [Ruan et al.2020].

Оценка концентрации факторов воспаления в зависимости от возраста выявила однозначную восходящую тенденцию, что было характерно для всех рассмотренных показателей. Сравнительная оценка уровня этих маркеров в зависимости от исхода заболевания продемонстрировала статистически значимые различия. Так, концентрация абсолютно всех рассмотренных факторов воспаления была на порядок выше у лиц с неблагоприятным исходом COVID-19. Важно отметить, что, несмотря на защитные физиологические свойства воспалительных реакций, чрезмерная активация процессов воспаления чаще предопределяет неблагоприятный исход заболевания. К тому же гиперреактивность организма достаточно часто сопровождается феноменом «цитокинового шторма», приводящего к необратимым повреждениям органов и тканей

[Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. 2020]. Принимая во внимание наличие «фонового» хронического воспаления у людей старшей возрастной категории, возникает необходимость в оценке показателей воспалительных реакций для возможности прогнозирования и выбора тактики лечения у данного контингента.

Уровень D-димера при неблагоприятном исходе заболевания выше, чем при благоприятном у лиц среднего возраста на 38,5%, у лиц пожилого возраста на 36,1% у лиц старческого возраста на 38,0% соответственно. Так как D-димер является продуктом деградации фибриногена, другого острофазного белка, то такие результаты можно объяснить тем, что уровень фибриногена статистически значимо повышается при развитии процессов альтерации и экссудации воспалительной реакции, что является одной из причин возрастания концентрации D-димера при воспалительных реакциях [Jacobs A. et al.1972].

Наблюдалось, что уровень прокальцитонина при неблагоприятном исходе выше, чем при благоприятном у лиц среднего возраста на 96,3%, у лиц пожилого возраста на 86,8%, у лиц старческого возраста на 82,5% соответственно. Обнаруженные особенности могут быть связаны с рядом причин. Широко известно, что продукция ПКТ индуцируется в ответ на воздействие определенных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6), поступающих в системный кровоток [Huang L.H. 2019]. Такие результаты могут быть также связаны с более частым присоединением вторичной бактериальной инфекции (маркером которой и является ПКТ) и, как следствие, развитие неблагоприятных исходов, что наиболее актуально для лиц пожилого возраста с ослабленной иммунной системой. Это требует дальнейших исследований с применением микробиологических подходов определения микробного пейзажа соответствующего контингента больных. Прогностическая значимость определения концентрации ПКТ дает возможность корректировать тактику проведения дальнейших диагностических исследований или применения иных терапевтических подходов, способствует принятию решения о целесообразности и необходимости и продолжительности проведения антибактериальной терапии (с учетом эффективности), что обуславливает сроки выписки. Обнаруженные результаты согласуются с данными научной литературы в данной области [Huang L.H., 2019]. При инфекциях с высокой степенью тяжести повышенные уровни ПКТ в процессе проведения антимикробной терапии имеют важное значение, особенно у людей пожилого и старческого возраста.

**Уровень исследуемых показателей крови у людей среднего, пожилого и старческого возраста  
в зависимости от исхода заболевания при COVID-19**

Me (Q25; Q75)	35-59 лет (n=615)		Уровень значимости, p	60-74 года (n=527)		Уровень значимости, p	75-89 лет (n=322)		Уровень значимости , p
	Исход благ. (n=600)	Исход неблаг. (n=15)		Исход благ. (n=470)	Исход неблаг. (n=57)		Исход благ. (n=230)	Исход неблаг. (n=92)	
<b>П-6</b> нг/мл	1,50 (0; 8,00)	27,20 (18,10; 50,11)	p<0,001	5,0 (0,0; 23,0)	67,0 (19,1; 123,0)	p<0,001	12,0 (3,3; 44,5)	73,0 (34,2; 276,3)	P<0,001
<b>Ferr</b> нг/мл	332,98 (121,20; 625,64)	1896,22 (678,66; 2384,84)	p<0,001	328,3 (197,68; 838,5)	2090,76 (562,47; 6369,35)	P<0,001	366,3 (154,9; 709,9)	609,9 (158,1; 1957,5)	P<0,001
<b>TnI</b> нг/мл	2,30 (1,10; 4,31)	48,70 (39,55; 1562,55)	p<0,001	4,50 (2,0; 13,1)	68,4 (26,8; 102,2)	p<0,001	10,6 (5,5; 20,7)	107,5 (46,5; 1297,2)	p<0,001
<b>Pct</b> нг/мл	0,03 (0,02; 0,06)	0,81 (0,72; 0,95)	p<0,001	0,05 (0,03; 0,10)	0,38 (0,26; 21,02)	p<0,001	0,07 (0,03; 0,17)	0,40 (0,21; 1,20)	p<0,001
<b>BNP</b> нг/мл	0,10 (0,10; 0,10)	0,20 (0,10; 24,00)	p<0,001	13,2 (0,10; 25,5)	54,1 (11,4; 300,1)	p=0,004	32,5 (12,9; 52,7)	92,8 (61,2; 277,6)	p<0,001
<b>CRP</b> мг/дл	0,44 (0,17;1,88)	32,29 (27,01;34,90)	p<0,001	1,21 (0,38; 6,43)	18,30 (14,96; 27,25)	p<0,001	3,93 (0,65; 10,41)	13,22 (9,31; 16,89)	P<0,001
<b>D - dim</b> нг/мл	522 (327,75; 970)	849 (643; 1764)	p=0,044	578 (405,75; 1586,25)	905,5 (652; 1948)	p=0,022	937 (693,5; 2069)	1512 (661; 2531)	P<0,001

**Уровень исследуемых показателей крови у людей среднего, пожилого и старческого возраста  
в зависимости от пола при COVID-19**

Me (Q25; Q75)	35-59 лет (n=615)		Уровень значимости , p	60-74 года (n=527)		Уровень значимости, p	75-89 лет (n=322)		Уровень значимости, p
	мужчины (n=361)	женщины (n=254)		мужчины (n=279)	женщины (n=248)		мужчины (n=102)	женщины (n=220)	
<b>П-6</b> нг/мл	2,6 (0; 16,92)	1,1 (0; 4,17)	p=0,019	8,65 (3,2; 63,6)	4,6 (0; 16,4)	p <0,001	9,55 (3,07; 44,00)	33,10 (7,10; 63,00)	p <0,001
<b>Ferr</b> нг/мл	553,5 (310,28; 1038,28)	130,31 (76,65; 332,32)	p <0,001	710,6 (223,06; 2080,59)	310,61 (189,87; 616,54)	p <0,001	564,75 (158,46; 1145,60)	369,24 (156,27; 690,20)	p=0,195
<b>TnI</b> нг/мл	2,7 (1,75; 4,3)	1,85 (0,425; 4,52)	p <0,001	5,25 (1,92; 21,72)	5,6 (2,1; 16,77)	p=0,707	19,50 (5,75; 57,90)	17,40 (7,50; 41,00)	p=0,528
<b>Pct</b> нг/мл	0,05(0,03 ; 0,15)	0,02 (0,01; 0,03)	p <0,001	0,06 (0,03; 0,24)	0,05 (0,02; 0,09)	p=0,030	0,12 (0,04; 0,72)	0,11 (0,05; 0,21)	p=0,251
<b>BNP</b> нг/мл	0,10 (0,1; 12,3)	0,10 (0,1; 5,5)	p <0,001	11,95 (0,1; 35,47)	15,35 (0,1; 36,37)	p=0,074	39,20 (16,30; 86,45)	37,30 (19,40; 113,75)	p=0,114
<b>CRP</b> мг/дл	0,81 (0,19;6,80)	0,36 ( 0,19;9,91)	p <0,001	2,42 (0,80;18,94)	0,92 (0,31; 10,74 )	p <0,001	4,15 (0,55;7,31)	7,66 (1,98;14,77 )	p=0,002
<b>D- dim</b> нг/мл	832 (622; 1668)	838,5 (670,75; 1969,75)	p=0,217	924 (649; 2126)	850,5 (631; 1858,25)	p=0,069	1233 (707; 2522)	1020 (689,5; 2481,75)	p=0,189

Таблица 4.

**Уровень исследуемых показателей крови у мужчин среднего, пожилого и старческого возраста  
в зависимости от исхода заболевания при COVID-19**

Me (Q25; Q75)	35-59 лет (n=361)		Уровень значимости, p	60-74 года (n=279)		Уровень значимости, p	75-89 лет (n=102)		Уровень значимости, p
	Исход благ. (n=352)	Исход неблаг. (n=9)		Исход благ. (n=242)	Исход неблаг. (n=37)		Исход благ. (n=63)	Исход неблаг. (n=39)	
<b>П-6</b> нг/мл	2,1 (0; 16,925)	27,2 (11,1; 65,1)	p<0,001	5,65 (2,0; 30,5)	67,0 (19,1; 83,0)	p<0,001	9,00 (3,075; 18,025)	41,05 (7,4; 92,25)	p=0,038
<b>Ferr</b> нг/мл	543,5 (310,2825; 889,2825)	2384,2 (574,665; 2966,845)	p<0,001	510,6 (223,0; 1393,0)	2411,73 (1705,56; 6369,35)	p<0,001	264,725 (158,46; 765,0025)	1105,345 (693,9075; 1513,0475)	P<0,001
<b>TnI</b> нг/мл	2,7 (1,65; 4,3)	36,7 (30,55; 1729,55)	p<0,001	4,25 (2,32; 10,90)	61,7 (26,8; 100,4)	p <0,001	13,35 (5,50; 20,20)	57,9 (51,52; 1556,2)	P<0,001
<b>Pct</b> нг/мл	0,05 (0,03; 0,12)	0,80 (0,76; 1,01)	p<0,001	0,04 (0,03; 0,11)	0,34 (0,26; 20,28)	p <0,001	0,09 (0,04; 0,12)	0,51 (0,29; 0,96)	P<0,001
<b>BNP</b> нг/мл	0,10 (0,1; 13,8)	0,10 (0,10; 62,00)	p=0,224	10,95 (0,10 ;23,45)	35,3 (11,4; 197)	p<0,001	34,9 (12,9; 49,85)	81,75 (18,57; 86,45)	p=0,508
<b>CRP</b> мг/дл	0,69 (0,17; 5,68)	29,32 (27,01; 32,23)	p<0,001	2,07 (0,41; 6,46)	18,3 (14,96; 27,28)	p <0,001	1,89 (0,55; 4,75)	16,72 (4,31; 16,92)	P<0,001
<b>D-dim</b> нг/мл	521 (322; 968)	828 (601,75; 1938,25)	p=0,042	557 (466; 1344)	867 (608; 1408)	p=0,039	818 (608; 2035)	1333 (726; 2604)	P=0,007

Таблица 5.

**Уровень исследуемых показателей крови у женщин среднего, пожилого и старческого возраста  
в зависимости от исхода заболевания при COVID-19**

Me (Q25; Q75)	35-59 лет (n=254)		Уровень значимости, p	60-74 года (n=248)		Уровень значимости, p	75-89 лет (n=220)		Уровень значимости, p
	Исход благ. (n=248)	Исход неблаг. (n=6)		Исход благ. (n=228)	Исход неблаг. (n=20)		Исход благ. (n=167)	Исход неблаг. (n=53)	
<b>П-6</b> нг/мл	1,1 (0; 4,18)	35,5 (21,2; 65,7)	p <0,001	4,0 (0; 14,4)	91,5 (33,25; 150,75)	p <0,001	17,5 (5,8; 45,0)	85,0 (37,6; 330,2)	p <0,001
<b>Ferr</b> нг/мл	132,07 (73,65; 339,32)	2025,2 (1094,4; 2556,7)	p <0,001	299,61 (179,87; 616,54)	599,60 (561,03; 638,17)	p=0,005	377,74 (156,27; 690,20)	551,48 (237,44; 1957,49)	p=0,039
<b>TnI</b> нг/мл	1,80 (0,42; 4,52)	44,0 (37,85; 418,21)	p <0,001	5,0 (2,1; 15,7)	103,5 (68,9; 391,05)	p <0,001	10,5 (5,5; 21,35)	130,7 (44,95; 749,87)	p <0,001
<b>Pct</b> нг/мл	0,02 (0,01; 0,03)	0,76 (0,65; 0,85)	p <0,001	0,03 (0,02; 0,08)	0,90 (0,39; 0,98)	p <0,001	0,065 (0,03; 0,170)	0,277 (0,197; 1,297)	p <0,001
<b>BNP</b> нг/мл	0,1 (0,1; 0,1)	0,3 (0,1; 29,75)	p=0,002	14,35 (0,10; 33,37)	381,40 (54,10; 708,75)	p <0,001	26,6 (15,4; 51,95)	113,25 (68,97; 279,57)	p <0,001
<b>CRP</b> мг/дл	0,36 (0,19; 0,95)	33,12 (29,03; 36,32)	p <0,001	0,85 (0,43; 9,51)	31,84 (15,85; 48,27)	p <0,001	4,45 (0,81; 15,21)	13,06 (11,69; 14,79)	p <0,001
<b>D-dim</b> нг/мл	523 (298; 1076)	819 (641; 1862)	p=0,046	571 (434; 1675)	828 (586; 1811)	p=0,040	987,50 (654; 2153)	1437 (779 2531)	p=0,003



**Исходы заболевания COVID-19 у лиц среднего, пожилого  
и старческого возраста в зависимости от пола**

N	Мужчины		Женщины	
	Исход благ.	Исход неблаг.	Исход благ.	Исход неблаг.
<b>35-59 лет</b>	352 (97,51%)	9 (2,49%)	248(97,64%)	6 (2,36%)
<b>60-74 года</b>	242 (86,74%)	37 (13,26%)*	228(91,23%)	20(8,07%)*
<b>75-89лет</b>	63 (61,71%)	39 (38,24%)	167(68,26%)	53(31,74%)

\* $p < 0.05$ , статистически значимый результат.

Выявлено, что уровень BNP при неблагоприятном исходе у лиц среднего возраста выше, чем при благоприятном исходе на 50%; у лиц пожилого возраста на 75.6%, у лиц старческого возраста на 65.0% соответственно. Натрийуретический пептид В-типа (BNP) считается вазоактивным гормоном, синтезируемым в клетках миокарда.

Данное биологически активное вещество является показателем морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы. Статистически значимое повышение уровня BNP в крови при COVID-19 имеет явно возраст-ассоциированный характер [Knight S.R. et al. 2020]. Этому феномену способствует, как правило, анамнез людей старшей возрастной группы, отягощенный такими заболеваниями, как атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия. Наличие хронических болезней системы кровообращения у лиц пожилого и старческого возраста однозначно отягощает течение новой коронавирусной инфекции.

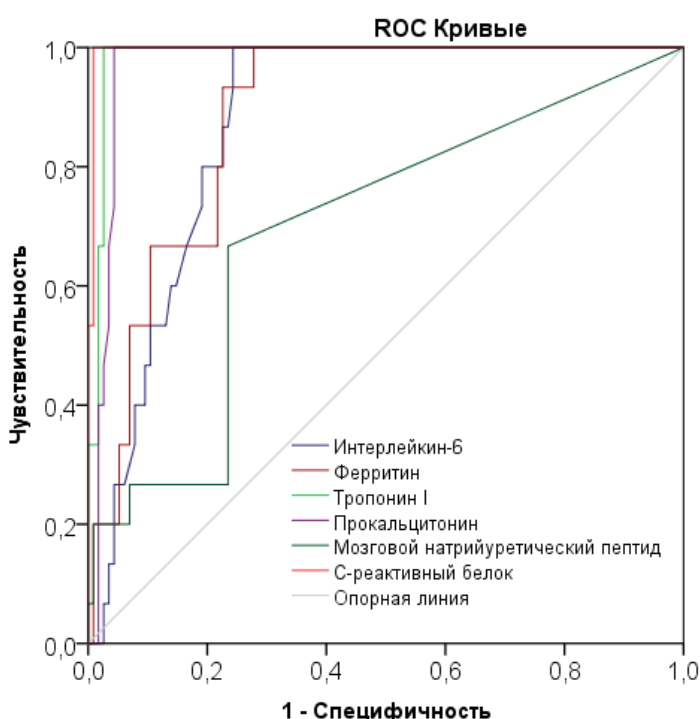
Аналогичная картина была справедлива и по отношению к сердечному тропонину I. Так, уровень тропонина I при неблагоприятном исходе выше у лиц среднего возраста на 93,7% по сравнению со значениями при благоприятном исходе заболевания, у лиц пожилого возраста на 93,4%, у лиц старческого возраста на 90,1% соответственно. Данное вещество также неразрывно связано с циркуляторной системой организма. В настоящее время доказано, что при инфаркте миокарда имеет место повышение концентрации высокочувствительного тропонина I. Кроме того, показано, что чувствительность данного теста превышает диагностические возможности некоторых «классических» инструментальных методов, в частности, электрокардиографии. Обнаруженный высокий уровень сердечного тропонина I в крови при неблагоприятном исходе COVID-19 является перспективным прогностическим фактором своевременного выявления тяжелого течения инфекционного заболевания, что особенно актуально среди лиц старшей возрастной категории [Волчков В.А. и др. 2021].

При рассмотрении гендерного признака, из имеющихся литературных данных достоверно неизвестно, женщины или мужчины чаще заражаются, но от COVID-19 умирает больше мужчин. Неблагоприятные исходы COVID-19, по-видимому, связаны с сопутствующими заболеваниями, характерными для людей старших возрастных групп, включая гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких. Эти состояния чаще встречаются у мужчин и связаны с курением и употреблением алкоголя — поведением, связанным с мужскими нормами [Lancet T. 2020]. Так согласно полученным нами данным в группе среднего возраста статистически значимых отличий при сравнении смертности между мужчинами и женщинами не обнаружено. Однако в группе лиц пожилого возраста имеются статистически

значимые отличия: неблагоприятные исходы среди мужчин составляют 13,26%, женщин 8,07%. В группе старческого возраста статистически значимых отличий при сравнении смертности между мужчинами и женщинами также не обнаружено. Это можно объяснить тем, что женская иммунная система действует иначе, чем мужская и создает более сильный иммунный ответ, ведущий к элиминации вируса. Также уровень выработки антител выше у женщин по сравнению с мужчинами и сохраняется дольше [Jin J. M. et al. 2020].

### **Разработка алгоритма применения лабораторных предикторов для прогнозирования исходов у лиц среднего, пожилого и старческого возраста при COVID-19.**

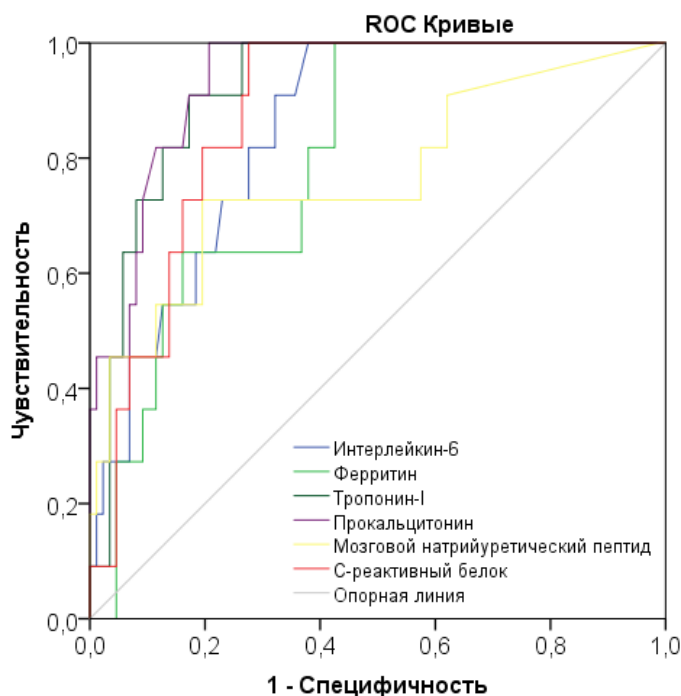
С целью определения чувствительности и специфичности биохимических показателей в качестве предикторов неблагоприятного исхода заболевания у лиц среднего, пожилого и старческого возраста был проведен анализ ROC-кривых (рисунок 1,2,3).



**Рисунок 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности прогностических факторов у лиц среднего возраста (34-59 лет) с COVID-19.**

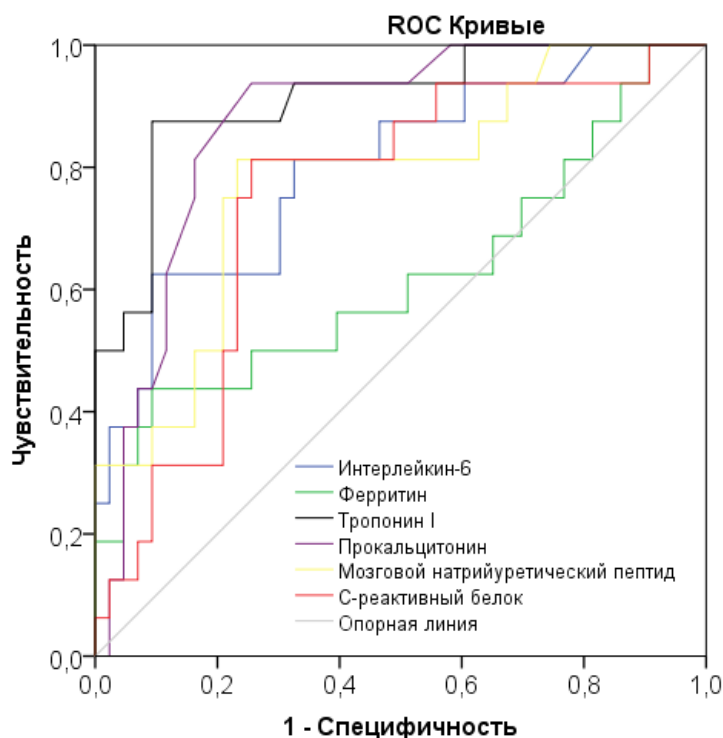
Согласно данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для интерлейкина-6 составила 0,876, пороговое значение – 11,5 нг/мл с чувствительностью 93,3% и специфичностью 75,7%. Для ферритина площадь под кривой (AUC) составила 0,886, пороговое значение – 569,31 нг/мл с чувствительностью 93,3% и специфичностью 72,2%. Для тропонина I площадь под кривой (AUC) составила 0,986, пороговое значение – 32,7 пг/мл с чувствительностью 93,3% и специфичностью 97,4%. Для прокальцитонина площадь под кривой (AUC) составила 0,970, пороговое значение – 0,625 нг/мл с чувствительностью 93,3% и специфичностью 95,7%. Для мозгового натрийуретического пептида площадь под кривой (AUC) составила 0,694, пороговое значение – 5,35 пг/мл с чувствительностью 26,7% и специфичностью 76,5%. Для С-реактивного белка площадь под кривой (AUC) составила 0,996,

пороговое значение – 26,96 мг/дл с чувствительностью 86,7% и специфичностью 99,1%.



**Рисунок 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностических факторов у лиц пожилого возраста (60-74 лет) с COVID-19.**

Согласно данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для интерлейкина-6 составила 0,848, пороговое значение – 18,5 нг/мл с чувствительностью 81,8% и специфичностью 72,5%. Для ферритина площадь под кривой (AUC) составила 0,797, пороговое значение – 540,31 нг/мл с чувствительностью 81,8% и специфичностью 62,6%. Для тропонина I площадь под кривой (AUC) составила 0,918, пороговое значение – 19,3 пг/мл с чувствительностью 90,9% и специфичностью 83,5%. Для прокальцитонина площадь под кривой (AUC) составила 0,934, пороговое значение – 0,250 нг/мл с чувствительностью 81,8% и специфичностью 89,0%. Для мозгового натрийуретического пептида площадь под кривой (AUC) составила 0,765, пороговое значение – 34,65 пг/мл с чувствительностью 72,7% и специфичностью 80,2%. Для С-реактивного белка площадь под кривой (AUC) составила 0,875, пороговое значение – 14,625 мг/дл с чувствительностью 81,8% и специфичностью 80,5%.



**Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностических факторов воспаления у лиц старческого возраста (75-89 лет) с COVID-19**

Согласно данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для интерлейкина-6 составила 0,801, пороговое значение – 32,5 нг/мл с чувствительностью 72,2% и специфичностью 66,7%. Для ферритина площадь под кривой (AUC) составила 0,618, пороговое значение – 320,31 нг/мл с чувствительностью 54,8% и специфичностью 52,6%. Для тропонина I площадь под кривой (AUC) составила 0,911, пороговое значение – 24.85 пг/мл с чувствительностью 77,8% и специфичностью 86,7%. Для прокальцитонина площадь под кривой (AUC) составила 0,872, пороговое значение – 0,18 нг/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 80,0%. Для мозгового натрийуретического пептида площадь под кривой (AUC) составила 0,780, пороговое значение – 55,75 пг/мл с чувствительностью 77,2% и специфичностью 77,8%. Для С-реактивного белка площадь под кривой (AUC) составила 0,747, пороговое значение – 8,155 мг/дл с чувствительностью 81,3% и специфичностью 74,4%.

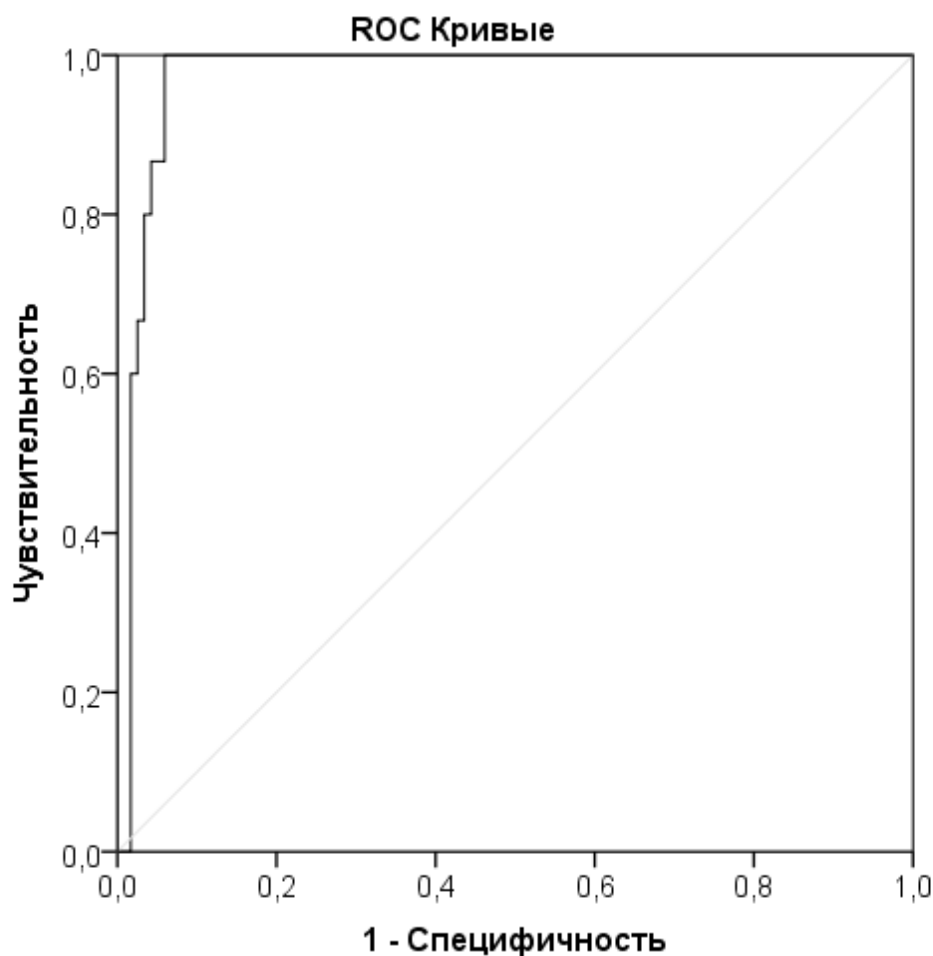
На основании уровней чувствительности и специфичности были отобраны наиболее прогностически эффективные показатели. Формирование прогностических моделей реализовалось с применением многофакторной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных в модель, оказывающих значительное воздействие на свойство математической модели. Проведенный анализ показал, что фактором, вошедшим в модель регрессии и влияющим на развитие неблагоприятного исхода заболевания у пациентов средней возрастной группы (34-59 лет), были следующие показатели: интерлейкин-6 и прокальцитонин (рисунок 4). Для лиц пожилого возраста (60-74 года): тропонин I, прокальцитонин и С-реактивный белок (рисунок 5). Для людей старческого возраста (75-89 лет) прогностически значимыми показателями оказались: интерлейкин-6 и тропонин I (рисунок 6).

Для группы среднего возраста (34-59 лет) получено стандартное уравнение регрессии:  $y = -4,477 + a \times 0,007 + b \times 2,056$ . Вероятность того, что событие произойдет ( $p$ , принимает значение от 0 до 1) вычисляется по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-4,477+a \times 0,007+b \times 2,056)}} \quad (1)$$

где  $a$  – концентрация интерлейкина-6,  
 $b$  – концентрация прокальцитонина,  
 $e$  – число Эйлера.

С помощью анализа ROC-кривых определен «порог отсечения», составивший 0,046, – значение  $p$ , при превышении которого для пациентов младше 59 лет увеличивается риск неблагоприятного исхода. При данном пороге отсечения чувствительность полученной модели на основе биохимических показателей составила – 93,3%, специфичность – 94,1% (AUC 0,973 (0,959-0,986)).



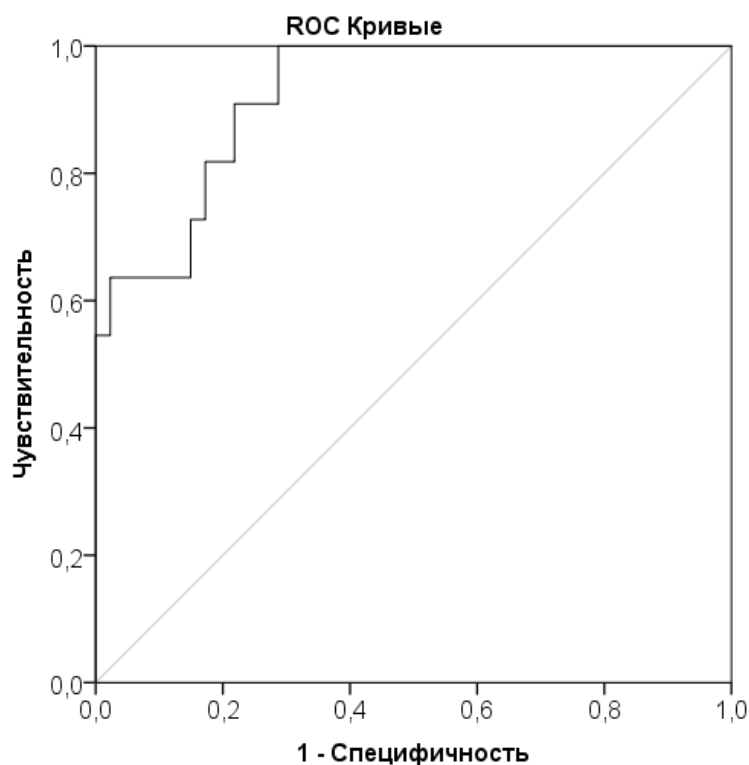
**Рисунок 4. ROC-кривая полученной модели для группы людей среднего возраста (34-59 лет).**

В прогностических целях для группы пожилого возраста (60-74 года) было составлено стандартное уравнение регрессии:  $y = -4,179 + a \times 0,015 + b \times 0,412 + c \times 0,084$ . Вероятность неблагоприятного исхода ( $p$ , принимает значение от 0 до 1) вычисляется по формуле 1:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-4,179+a \times 0,015+b \times 0,412+c \times 0,084)}} \quad (1)$$

где  $a$  – концентрация тропонина I,  
 $b$  – концентрация прокальцитонина,  
 $c$  – концентрация СРБ,  
 $e$  – число Эйлера.

Для модели, которая была получена с использованием анализа ROC-кривых (рисунок 5) и вычислен «порог отсечения», составивший 0,097, – значение  $p$ , при превышении которого для лиц 60-74 лет значительно увеличивается процент неблагоприятного исхода. Такой порог отсечения дает чувствительность полученной модели на основе биохимических показателей – 81,8%, специфичность – 82,8% (AUC 0,923 (0,854-0,991)).



**Рисунок 5. ROC-кривая полученной модели для группы людей 60-74 лет.**

Формирование прогностических моделей реализовалось с применением многофакторной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных в модель, оказывающих значительное воздействие на свойство математической модели. Для формирования моделей по прогнозированию летального исхода для лиц пожилого возраста (75-89 лет) были включены следующие показатели: интерлейкин-6, тропонин I, прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок.

Получено стандартное уравнение регрессии:  $y = -3,039 + a \times 0,008 + b \times 0,032$ . Вероятность того, что событие произойдет ( $p$ , принимает значение от 0 до 1) вычисляется по формуле 2:

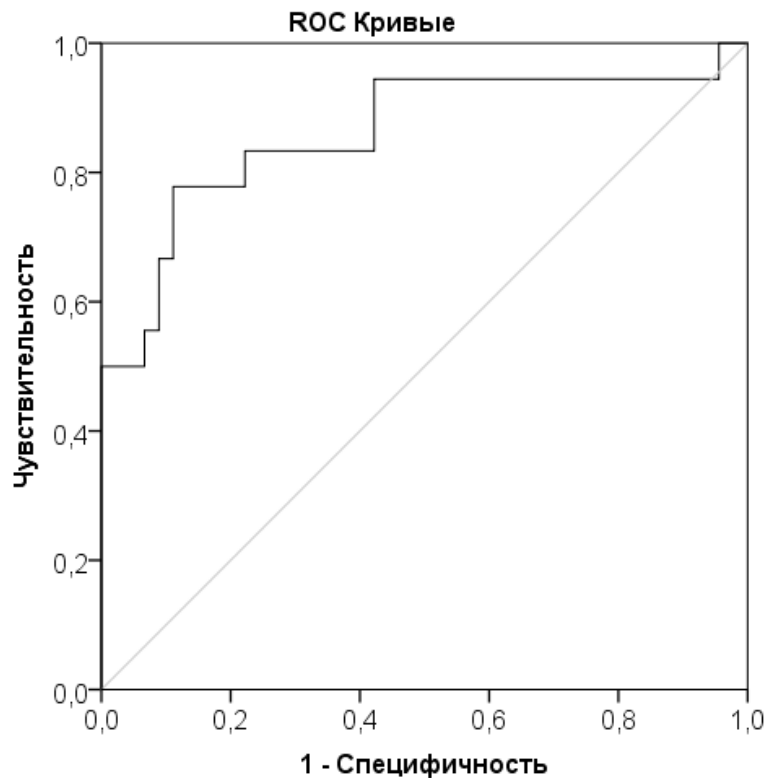
$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3,039 + a \times 0,008 + b \times 0,032)}} \quad (2)$$

где  $a$  – концентрация интерлейкина-6,

$b$  – концентрация тропонина I,

$e$  – число Эйлера.

После анализа ROC-кривых (рисунок 6) был определен «порог отсечения», составивший 0,157, – значение  $p$ , при превышении которого для людей 75-89 лет возрастает риск летального исхода. При этом пороге отсечения чувствительность данной модели на основе биохимических параметров составила – 77, 8%, специфичность – 88, 9% (AUC 0, 862 (0, 744-0, 979)).



**Рисунок 6. ROC-кривая полученной модели для людей 75-89 лет.**

Выявленные нами данные показали высокую прогностическую значимость исследованных показателей. В частности, обнаружена взаимосвязь между высокими уровнями интерлейкина-6 и тропонина I и тяжелым течением COVID-19 у лиц старческого возраста. Провоспалительный цитокиновый дисбаланс способствует разворачиванию патологических процессов на субклеточном и молекулярном уровне [Ткачева О.Н. и др.2020].

Согласно результатам проведенного исследования, наиболее ценным прогностическим потенциалом неблагоприятного исхода COVID-19 у людей пожилого возраста явились тропонин I, прокальцитонин, С-реактивный белок. В отличие от лиц 60-74 лет у людей старческого возраста в число показателей-предикторов вошел интерлейкин-6. Данный провоспалительный цитокин является одним из основных представителей SASP-фенотипа. Известно, что секреторный фенотип, ассоциированный со старением, манифестирует с возрастом, что может быть обоснованием для выявленных нами особенностей.

Кроме того, необходимо помнить о возможности присоединения вторичной бактериальной инфекции и, как следствие, развитие неблагоприятных исходов, что наиболее актуально для лиц пожилого возраста с ослабленным иммунитетом.

Описанная диагностическая эффективность измерения уровня прокальцитонина делает возможным корректировку плана прицельной диагностики, выбор таргетной терапии. Следует отметить, что выявленные нами результаты согласуются с выводами ряда авторов в этой области [Gao Y.D. et al.2021].

С-реактивный белок, как белок острой фазы, является ведущим показателем воспалительного процесса. Повышением С-реактивного белка также сопровождаются процессы хронического воспаления. Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP-фенотип) – возрастной цитокиновый профиль – имеет признаки затяжного воспаления.

Чрезвычайно высокая активность воспалительных процессов наиболее часто приводит к неблагоприятному исходу болезни. Гиперреактивность организма

достаточно часто сопровождается феноменом «цитокинового шторма», приводящего к необратимым повреждениям органов и тканей [Ткачева О.Н. и др.2020]. Принимая во внимание наличие «фонового» хронического воспаления у людей старшей возрастной категории, возникает необходимость в оценке показателей воспалительных реакций для возможности прогнозирования и выбора тактики лечения у данного контингента.

При построении моделей по прогнозированию летального исхода на основе биохимических показателей не учитывались гендерные различия, так как переменная «пол» не оказывала значительное воздействие на свойство математической модели.

## ВЫВОДЫ

1. 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.

2. 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%.

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%.

4. 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.

5. Так, было показано, 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.



6. Определено, что уровень в крови BNP 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 благоприятным исходом.

7. 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%.

8. Полученные результаты лабораторных показателей демонстрируют прогностическую ценность при создании математической модели по прогнозированию неблагоприятного исхода при COVID-19. Так, согласно полученной модели прогностическую ценность у лиц среднего возраста имеют значения интерлейкина-6 и прокальцитонина; 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.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для лиц средней возрастной группы с подтвержденным диагнозом COVID-19 при поступлении в стационар, наряду с традиционными оценочными шкалами рисков в качестве дополнительного предиктора летального исхода, согласно полученной прогностической модели, целесообразно использовать значения интерлейкина-6 и прокальцитонина. Чувствительность полученной модели на основе биохимических показателей составила – 93,3%, специфичность – 94,1% (AUC 0,973 (0,959-0,986)).

2. Для лиц пожилой возрастной группы с подтвержденным диагнозом COVID-19 при поступлении в стационар, наряду с традиционными оценочными шкалами рисков в качестве дополнительного предиктора летального исхода, согласно полученной прогностической модели, целесообразно использовать значения тропонина I, прокальцитонина и С-реактивного белка. Чувствительность полученной модели на основе биохимических показателей – 81,8%, специфичность – 82,8% (AUC 0,923 (0,854-0,991)).

3. Для лиц старческой возрастной группы с подтвержденным диагнозом COVID-19 при поступлении в клинику, наряду с традиционными оценочными шкалами рисков в качестве дополнительного предиктора летального исхода, согласно полученной прогностической модели, следует ориентироваться на изменения таких параметров, как интерлейкин-6 и тропонин I. Чувствительность данной модели на основе биохимических параметров составила – 77, 8%, специфичность – 88, 9% (AUC 0, 862 (0, 744-0, 979)).

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Интерлейкин-6 и прокальцитонин как прогностические клинико-лабораторные показатели при COVID-19 у пациентов старших возрастных групп / *А.В. Воейкова*, С.А. Рукавишникова, Н.Л. Жукова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, Е.В. Волчкова // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. –2022. –№ 3. –С. 116-129.
2. Клинико-лабораторное значение биологической вариации уровня ферритина при новой коронавирусной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста / *А.В. Воейкова*, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, О.Г. Орлова // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. –2021. –Т.24, №7. С. 3-9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-07-01>.
3. Клинико-лабораторные показатели воспаления при COVID-19 у пациентов старших возрастных групп / *А.В. Воейкова*, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, О.Г. Орлова // *Клиническая геронтология*. – 2022. – Т. 28, № 3-4. –С. 20-26.
4. Прогностический потенциал мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I у пациентов старших возрастов с диагнозом COVID-19 / *А.В. Воейкова*, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. –2022. – №5. –С. 139-151.
5. Прогностический потенциал факторов воспаления у пациентов старших возрастов с диагнозом COVID-19. / *А.В. Воейкова*, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин // *Успехи геронтологии*. – 2022. – Т. 35, №6. – С. 848-855.
6. Прогностическая ценность факторов воспаления у лиц пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID -19: ROC-анализ / *Воейкова А.В., Иванов А.М., Пушкин А.С., У.Р. Сагинбаев, Д. П. Пискунов, Е.Э. Вейс* // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2023. – №1. –С. 178-188.

### Статьи в научных журналах, тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов

7. Предиктивность IL-6 и прокальцитонина у пациентов старших возрастных групп / *А.В. Воейкова*, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов // *Тез. докл. XV Международного Форума «Старшее поколение», 28 сентября – 2 октября 2022 г., Санкт-Петербург*. – С. 586-587.
8. *Воейкова, А.В.* Ферритин при COVID-19: предсказательный потенциал в группе риска / *А.В. Воейкова, Т.А. Ахмедов* // *Сб. докл. 8ой Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. Рязань*. – 2022. – С.15.

### Патенты и авторские свидетельства

9. «База данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего и пожилого возраста с диагнозом COVID-19» (COVID-inflammaging) / *В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, Е.П. Давыдова, Ю.В. Евневич, О.Н. Титова, А.В. Воейкова* // *Свидетельство о государственной регистрации базы данных*. – 2022. – СПбГУ – № 2022623320.
10. Программа для учета возраста пациента с диагнозом COVID-19 для прогноза микрофлоры» (микроКОВИД) / *В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, Е.П. Давыдова, Ю.В. Евневич, О.Н. Титова, А.В. Воейкова, А.Л. Лебедев*. – 2022. – СПбГУ – № 2022681724.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**BNP** – мозговой натрийуретический пептид

**CRP** – С-реактивный белок

**Ferr** – ферритин

**IL-6** – интерлейкин-6

**TnI** – High Sensitive Troponin I (сердечный тропонин I)

**PCT** – прокальцитонин

***ВОЕЙКОВА Анна Владимировна*** ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ЛЮДЕЙ ПРИ COVID-19 // Автореф. дис. канд. биол. наук: 3.1.31. Геронтология и гериатрия, СПб. – 2023. – 26 с.

---

Подписано в печать « »  
печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж экз. Заказ \_\_\_\_\_.

---

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

## УКАЗАТЕЛЬ ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

А. В. Бородкина, П. И. Дерябин, А. А. Грюкова, Н. Н. Никольский «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? АСТА NATURAE | Т. 10 № 1 (36) 2018,4-15. Huang C et al. Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan: China // *Lancet*, 2020, 395, P. 497-506. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на системы иммунитета, гемостаза и уровень цитокинов у пациентов с различными заболеваниями. Перспективы применения при COVID-19. *Врач*. 2020; 7:18-26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04>. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009; 46: 387–393. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.06.001>. Knight S.R., Ho A., Pius R. et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020; 370: 3339. Doi: 10.1136/bmj.m3339. Huang L.H. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue lipoproteins in experimental psoriasis. *Cell Metabol*. 2019; 29: 475-487. Doi: 10.1016/j.cmet.2018.10.006. Волчков В.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Титова О.Н., Ахмедов Т.А., Бояркин А.А. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 5:30-35. Doi: 10.17116/anaesthesiology202105130. Мареев В. Ю., Беграббекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;11:35-41. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1439. Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19. <http://www.lspbgmu.ru/ru/klinika/shkala-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-dlya-patsientov-s-covid-19> (12 October 2021). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (12 October 2021). Greenhalgh T, Treadwell J, Burrow R, et al. Should we use the NEWS (or NEWS2) score when assessing patients with possible COVID-19 in primary care? Project:COVID19InfectionPreventionandControl.2020.doi:10.13140/RG.2.2.26433.10089.[https://www.researchgate.net/publication/340934244\\_Should\\_we\\_use\\_the\\_NEWS\\_or\\_NEWS2\\_score\\_when\\_assessing\\_patients\\_with\\_possible\\_COVID-19\\_in\\_primary\\_care](https://www.researchgate.net/publication/340934244_Should_we_use_the_NEWS_or_NEWS2_score_when_assessing_patients_with_possible_COVID-19_in_primary_care). (10 October 2021). Benjamin GM, Aghagholi G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021; 31:1-10. doi:10.1002/rmv.2146. Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). (In Russ.) Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021). <https://edu.rosminzdrav.ru/index.php?id=250> (16 октября 2021). Huang I, Pranata R., Lim M.A., et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis // *Ther Adv Respir Dis*. 2020. Vol. 14. P. 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175. Choron R.L., Butts C.A., Bargoud C., et al. Fever in the ICU: A Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients // *J Intensive Care Med*. 2021. Vol. 36, N 4. P. 484–493. doi: 10.1177/0885066620979622. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and metaanalysis // *J Intensive Care*. 2020. Vol. 8. P. 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4. Chew N.W., Ngiam J.N., Tham S.M., et al. Fever as a predictor of adverse outcomes in COVID-19 // *QJM*. 2021. Vol. 114, N 10. P. 706–714. doi: 10.1093/qjmed/hcab023. Chen L., Yu J., He W., Chen L., Yuan G., Dong F., Chen W., Cao Y., Yang J., Cai L., Wu D., Ran Q., Li L., Liu Q., Ren W., Gao F., Wang H., Chen Z., Gale R.P., Li Q., Hu Y. Risk factors for death in 1859 subjects with COVID-19. *Leukemia*. 2020; 34 (8): 2173-2183. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0911-0>. Epub 2020 Jun 16. PMID:32546725. Sousa G.J.B., Garces T.S., Cestari V.R.F., Florêncio R.S., Moreira T.M.M., Pereira M.L.D. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e123. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001405>. PMID:32580809. Lee J.Y., Kim H.A., Huh K., Hyun M., Rhee J.Y., Jang S., Kim J.Y., Peck K.R., Chang H.H. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020; 35 (23): e223. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e223>. Jacobs A, et al. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J*. 1972; 4: 206–208. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5834.206> *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 18. № 4. С. 20-28. Ткачева О. Н и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. *Согласованная Позиция Экспертов Российской Ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 3(19): 127-150. Doi: 10.15829/1728-8800-2020-2601. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021; 2 (76): 428–455. Doi: 10.1111/all.14657. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far? *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; 83 (6):534-536. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318 Version 1 (29.01.2020). (In Russ.) Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Version 5 (08.04.2020). (In Russ.) Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5 (08.04.2020). Version 7 (03.06.2020). (In Russ.) Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Version 10 (08.02.2021). (In Russ.) Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 (08.02.2021). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (12 October 2021). Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19. <http://www.lspbgmu.ru/ru/klinika/shkala-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-dlya-patsientov-s-covid-19> (12 October 2021). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Qirong Ruan 1 2, Kun Yang 3, Wenxia Wang 4, Lingyu Jiang 5, Jianxin Song . . Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far? *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; 83(6):534-536. *Lancet T. The gendered dimensions of COVID-19 //Lancet (London, England)*. – 2020. – V. 395. – №. 10231. – P. 1168. Jin J. M. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality // *Frontiers in public health*. – 2020. – P.. 152.