

**Федеральное медико-биологическое агентство
АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ»**

«ОДОБРЕНО»

Решением Ученого совета
(протокол № 5-24
« 28 » 02 2024 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.
профессор А.В. Кочубей
« _____ » _____ 2024 г.



**ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
(ИНФЛАМЕЙДЖИНГ): ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебное пособие

Москва, 2024

**Иванов А.М., Воейкова А.В., Рукавишникова С.А., Ахмедов Т.А., Пушкин А.С.,
Сагинбаев У.Р., Фесенко Э.В., Борисова Е.В., Рукавишников А.С.**

«ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ (ИНФЛАМЕЙДЖИНГ): ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ»

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ. – Москва: 2024. – 45с.

УДК 616-074:616-053:616.9

ББК 52.6:57.4

В64

Учебное пособие предназначено для студентов, ординаторов, а также специалистов в области клинической лабораторной диагностики и гериатрии. УП содержит терминологические единицы, применяемые как в клинической лабораторной диагностике, так и в геронтологии и гериатрии. Учебное пособие имеет следующую структуру: Введение; Нормативно-правовая база; Глоссарий; Возрастные особенности факторов воспаления и ряда иммунобиохимических анализов у людей при COVID-19; Тестовые вопросы; Список сокращений; Список литературы.

Рецензенты:

1. **Почитаева Ирина Петровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г.Москва.
2. **Малютина Елена Станиславовна** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела Пептидологии, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

Учебное пособие составлено на основании:

- Федерального закона об образовании в РФ № 273 от 29.12.2012 г.,
- приказа Минобрнауки России от 01.07.2013 N 499 (ред. от 15.11.2013) "Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам";
- приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.07.2010 N 541н "Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения";
- приказа Минздрава России от 08.10.2015г. № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки»;
- приказа Минздрава России от 03.08.2012 N 66н "Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях".

Учебное пособие подготовлено авторским коллективом в составе:

Иванова А.М., Воейкова А.В., Рукавишникова С.А., Ахмедов Т.А., Пушкин А.С., Сагинбаев У.Р., Фесенко Э.В., Борисова Е.В., Рукавишников А.С.

Учебное пособие обсуждено на заседании кафедры: «12» февраля 2024 г.

Протокол № 02/01

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	5
Нормативно-правовая база.....	7
Глоссарий	11
Возрастные особенности факторов воспаления и ряда иммунобиохимических аналитов у людей при COVID-19.....	16
Тестовые вопросы.....	36
Список сокращений.....	41
Список литературы.....	43

Предисловие

С декабря 2019 г. регистрировалась пандемия нового инфекционного заболевания COVID-19 [Huang C.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 была 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 [Мареєв В. Ю.,

Беграббекова 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)”. Версия13 (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.B.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.

Нормативно-правовая база

Федеральные законы

1. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» №52-ФЗ от 30.03.1999;
2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» №323-ФЗ от 21.11.2011;
3. Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» №157-ФЗ от 17.09.1998;
4. Федеральный закон «Об охране окружающей среды» №7-ФЗ от 10.01.2002;
5. Федеральный закон «Об отходах производства и потребления» №89-ФЗ от 24.06.1998.

Приказы

1. Приказ Минтруда России и Минздрава России от 31.12.2020 №988н/1420н «Об утверждении перечня вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры»;
2. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»;
3. Приказ Минздрава России от 09.01.2018 №1н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладки экстренной профилактики парентеральных инфекций для оказания первичной медико-санитарной помощи, скорой медицинской помощи, специализированной медицинской помощи и паллиативной медицинской помощи»;
4. Приказ Минздрава России от 18.05.2021 №464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований»;
5. Приказ Минздрава РФ от 25.12.1997 № 380 "О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации";
6. Приказ Минздрава РФ от 21.02.2000 № 64 «Об утверждении Номенклатуры клинических лабораторных исследований»;
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований»;
8. Приказ Минздрава РФ от 7 февраля 2000 г. № 45 "О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации";
9. Приказ Минздрава РФ от 21 декабря 1993 г. № 295 «Об утверждении Положения об аккредитации клинико-диагностических лабораторий»;
10. Приказ Минздрава РФ от 26.03.2003 № 220 «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» ОСТ 91500.13.0001-2003;
11. Приказ Минздравмедпрома РФ от 5 июня 1996 г. № 233 «Об аккредитации клинико-диагностических лабораторий в качестве экспертных»;

12. Приказ Минздрава РФ от 26 января 1994 г. № 9 «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований»;

13. Приказ Минздравмедпрома РФ от 19 февраля 1996 г. № 60 «О мерах по дальнейшему совершенствованию Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований»;

14. Приказ Минздравмедпрома РФ от 3 мая 1995 г. № 117 «Об участии клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований».

Санитарные правила, указания и рекомендации

1. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней";

2. СП 2.1.3678-20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг";

3. СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий";

4. СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания";

Национальные стандарты РФ

1. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53133.1-2008 "Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клиничко-диагностических лабораториях";

2. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53133.2-2008 "Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов";

3. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53133.3-2008 "Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований";

4. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53133.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций»;

5. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53079.1-2008 "Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила описания методов исследования";

6. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53079.2-2008 "Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Руководство по управлению качеством в клиничко-диагностической лаборатории. Типовая модель";

7. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53079.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований»;

8. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53079.4-2008 "Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа";

9. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53022.1-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 1 Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований»;

10. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53022.2-2008 "Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность)" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. № 555-ст);

11. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53022.3-2008 "Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18 декабря 2008 г. № 557-ст);

12. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53022.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. № 556-ст);

13. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 22870-2009 «Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 декабря 2009 г. № 617-ст);

14. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 апреля 2015 г. № 297-ст).

Государственные стандарты РФ

1. Государственный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 "Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения";

2. Государственный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений»;

3. Государственный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 5725-3-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений»;

4. Государственный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 5725-4-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений»;

5. Государственный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 5725-5-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений»;

6. Государственный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике».

Глоссарий

Аналит – компонент или характеристика образца, подлежащие измерению. Это понятие включает в себя любой элемент, ион, соединение, вещество, фактор, инфекционный агент, клетку, органеллу, активность (ферментативную, гормональную или иммунологическую); наличие или отсутствие; концентрацию; интенсивность или другие характеристики, которые необходимо измерить.

Антигены – это биополимеры, способные вызывать иммунологические реакции: синтез антител, реакции клеточного иммунитета, повышенную чувствительность, иммунологическую толерантность, иммунологическую память. Роль антигенов могут выполнять чужеродные простые белки, сложные белки (глико-, липо-, нуклеопроотеины), полисахариды, синтетические полипептиды.

Антигенность – это способность антигена специфически взаимодействовать с факторами иммунитета (антителами, клонами эффекторных лимфоцитов).

Антигенная детерминанта – часть молекулы антигена, оказывающая иммуногенное действие и способная взаимодействовать с активным центром антитела.

Антитела — это сложные белки (гликопротеины), способные к специфическому связыванию с антигенными детерминантами антигенов.

Аутоантигены — это структурно не измененные молекулы, синтезируемые в организме в физиологических условиях и не вызывающие реакцию иммунной системы вследствие сформировавшейся иммунологической толерантности (невосприимчивости) либо их недоступности для контакта с факторами иммунитета — это так называемые забарьерные антигены (например, белки нервной ткани, хрусталика и сперматозоиды).

Аффинность антител – сила связывания активного центра молекулы антитела с соответствующей детерминантой антигена.

Базопения – снижение уровня базофилов крови ($<0,01 \times 10^9 / \text{л}$).

Базофилия – повышение уровня базофилов крови ($>0,2 \times 10^9 / \text{л}$).

Базофильная зернистость — агрегированная базофильная субстанция в виде синих гранул, лучше выявляется при окраске метиленовым синим. Появление базофильной зернистости в эритроцитах характерно для отравления свинцом (образована агрегатами рибосом и железосодержащих митохондрий), но также возможно при сидеробластной и мегалобластной анемиях, талассемии.

Белки острой фазы воспаления (БОФ) – это специфическая группа белков крови, уровень которых меняется (преимущественно растет) в ответ на развитие острого воспаления.

Гиперсегментация ядер нейтрофилов — наличие более 5 сегментов в ядрах нейтрофилов. Эти изменения лейкоцитов могут отражать наследственную конституциональную особенность, а также дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты.

Диагностическая эффективность метода исследования – способность данного метода (теста) выявить заболевание и охарактеризовать состояние организма при экономической доступности метода.

Изоантигены (или индивидуальные антигены) — это антигены, общие только для генетически идентичных организмов, например, для однояйцевых близнецов. Примером таких антигенов в популяции людей являются антигены гистосовместимости.

Иммуногенность – потенциальная способность вызывать иммунный ответ, появляющаяся у белков, как высокомолекулярных соединений, с появлением α -спиральной структуры.

Иммуногены (полноценные антигены) – антигены, которые индуцируют выработку специфических факторов иммунитета и взаимодействуют с ними.

Иммуноглобулины сыворотки человека – это группа γ -глобулинов с идентичной базовой структурой, но отличающаяся по иммунологическим, биологическим и физическим свойствам; синтезируются и секретируются лимфоцитами В-линии.

Иммуноферментный анализ (ИФА) – один из наиболее надежных видов иммунохимического анализа, высокочувствительный, экономически выгодный метод, применяемый для качественного и количественного анализа антител и антигенов, при котором для выявления образующегося комплекса антигена и антител используют в качестве метки фермент или фермент-зависимое вещество.

Иммунофлуоресцентный метод – метод, основанный на иммунохимической реакции, проводимой *in vitro* в присутствии флуоресцентной метки.

Иммунохемилюминесцентный метод – метод, основанный на иммунохимической реакции, проводимой *in vitro* в присутствии хемилюминесцентной метки.

Иммунохимические методы исследования – это совокупность диагностических методов, основанных на специфическом взаимодействии антигенов и антител с образованием иммунных комплексов.

Иммунохроматографический анализ – качественный скрининговый иммунологический метод, позволяющий быстро, в течение нескольких минут, выявить наличие определенных веществ в биологических материалах (моче, цельной крови, сыворотке или плазме крови, слюне и т. д.) в любых условиях, в том числе «полевых». Метод основан на принципе тонкослойной хроматографии и включает реакцию между антигеном и соответствующим ему антителом в биологических материалах.

Инфламейджинг – понятие, созданное из двух английских слов, означающих inflammation – «воспаление», и aging – «старение», им обозначают наличие вялотекущего воспаления в стареющем организме.

Информативность теста – свойство лабораторного исследования, показывающее насколько уменьшилась неопределенность представления о физиологическом процессе, состоянии органа или организма в целом на основе результата данного теста.

Комплексная гериатрическая оценка – многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и выявление социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня функциональной активности пациента.

Комплемент – система белков, которые циркулируют в крови и присутствуют на мембранах клеток. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, участвует в реализации иммунного ответа организма и является важным компонентом как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Культуральный метод – метод лабораторного анализа, в основе которого лежит культивирование возбудителя на питательных средах или на культурах тканей с целью выделения его в чистой культуре и последующей идентификации.

Лейкемоидные реакции – изменения крови реактивного характера, напоминающие лейкозы по степени увеличения числа лейкоцитов или по морфологии клеток.

Лейкозы – злокачественные опухоли кроветворной ткани с первичной локализацией в костном мозге.

Лейкопения – уменьшение числа лейкоцитов в крови ниже $4,0 \times 10^9$ /л, обусловленное угнетением лейкопоэза в кроветворных органах.

Лейкоцитарная формула – процентное соотношение разных видов лейкоцитов в мазке крови.

Лейкоцитоз – увеличение общего количества лейкоцитов в крови свыше $9,0 \times 10^9$ /л.

Лейкоциты – форменные элементы крови, отвечающие за распознавание и обезвреживание чужеродных компонентов, иммунную защиту организма от вирусов и бактерий, устранение отмирающих клеток собственного организма.

Медицинские отходы – все виды отходов, в том числе анатомические, патолого-анатомические, биохимические, микробиологические и физиологические, образующиеся в процессе осуществления медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, деятельности по производству лекарственных средств и медицинских изделий, деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний и генно-инженерно-модифицированных организмов в медицинских целях, а также при производстве, хранении биомедицинских клеточных продуктов.

Миелограмма – исследование костномозговых элементов, отражающая клеточность костного мозга, процессы пролиферации и дифференцировки отдельных ростков кроветворения, его клеточный состав и функциональное состояние.

Микробиота – это совокупность микроорганизмов (бактерий, археев, вирусов, простейших и микроскопических грибов), проживающих совместно в одинаковых условиях.

Моноцитоз – увеличение числа моноцитов в крови ($>0,8 \times 10^9$ /л).

Моноцитопения – уменьшение числа моноцитов в крови ($<0,09 \times 10^9$ /л).

Нейтропения – содержание нейтрофилов в крови ниже $1,5 \times 10^9$ /л.

Нейтрофилез (нейтрофилия) – увеличение содержания нейтрофилов в крови выше $8,0 \times 10^9$ /л.

Неоантигены – антигены, которые формируются в организме в результате патологических процессов (ожоги, обморожения, вирусные и бактериальные внутриклеточные инфекции), мутаций, что приводит к появлению белковых молекул с признаками чужеродности. К ним относят и новые тканевые антигены, возникающие при образовании злокачественных опухолей.

Непрямая реакция Кумбса – антиглобулиновый тест, который проводится для выявления антиэритроцитарных антител, свободно циркулирующих в сыворотке крови.

Полиморбидность (мультиморбидность) – наличие у одного пациента двух или более хронических заболеваний вне зависимости от активности каждого из них.

Проба – одна или несколько частей (порций), которые взяты из первичной пробы (образца).

Пролиферация, дифференцировка и апоптоз – генетически заложенные программы, предопределяющие существование и функционирование клеток крови.

Реакция агглютинации – иммунологическая реакция, характеризующаяся склеиванием корпускулярных антигенов антителами в присутствии электролита - хлорида натрия.

Реакция иммунного прилипания (РИП) — специфическая иммунологическая реакция, наступающая в результате образования комплекса «антиген + антитело + комплемент» и его взаимодействия с рецепторами тромбоцитов и эритроцитов и выражающаяся в образовании агглютинатов.

Реакция иммунофлуоресценции (метод Кунса) — иммунологическая реакция, основанная на том, что антигены тканей или микробы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, мечеными флуорофорами, способны светиться в ультрафиолетовых лучах люминесцентного микроскопа.

Реакция нейтрализации (РН) — это иммунологическая реакция, основанная на способности антител связывать различные микроорганизмы или их метаболиты (токсины, ферменты), при которой последние утрачивают свои биологические свойства, то есть нейтрализуются. На практике данную реакцию применяют для выявления вирусов и различных токсинов.

Реакция преципитации — это формирование и осаждение комплекса растворимого молекулярного антигена с антителами в виде помутнения, называемого преципитатом.

Реакция торможения гемагглютинации (РТГА) — серологическая реакция, основанная на способности антител предотвращать агглютинацию эритроцитов вирусами гемагглютинирующих видов.

Реакция флоккуляции — это частный случай реакции преципитации; появление опалесценции или хлопьевидной массы при добавлении в пробирку с токсином (анатоксином) антитоксической сыворотки. Данную реакцию обычно применяют для определения активности антитоксической сыворотки.

Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия — организационные, административные, инженерно-технические, медико-санитарные, ветеринарные и иные меры, направленные на устранение или уменьшение вредного воздействия на человека факторов среды обитания, предотвращение возникновения и распространения инфекционных заболеваний и массовых неинфекционных заболеваний (отравлений) и их ликвидацию.

Санитарно-эпидемиологическая обстановка — состояние здоровья населения и среды обитания на определенной территории в конкретно указанное время.

Санитарно-эпидемиологические требования — обязательные требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания, условий деятельности юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и граждан, используемых ими территорий, зданий, строений, сооружений, помещений, оборудования, транспортных средств, несоблюдение которых создает угрозу жизни или здоровью человека, угрозу возникновения и распространения заболеваний и которые устанавливаются государственными санитарно-эпидемиологическими правилами и гигиеническими нормативами, а в отношении безопасности продукции и связанных с требованиями к продукции процессов ее производства, хранения, перевозки, реализации, эксплуатации, применения (использования) и утилизации, которые устанавливаются документами, принятыми в соответствии с международными договорами Российской Федерации, и техническими регламентами.

Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения — состояние здоровья населения, среды обитания человека, при котором отсутствует вредное воздействие факторов

среды обитания на человека и обеспечиваются благоприятные условия его жизнедеятельности.

Седиментационные методы – методы паразитологического исследования, основанные на оседании «тяжелых» объектов (яиц и личинок гельминтов) в осадке на дне пробирки в легкой инкубационной среде (раствор этилацетата).

Серозная жидкость – это ультрафильтрат плазмы крови, транссудат, который постоянно продуцируется и реабсорбируется и обеспечивает скольжение органов при дыхании, сердечных и перистальтических сокращениях.

Токсигенная зернистость нейтрофилов – грубая темно-красная зернистость, появляющаяся в результате физико-химических изменений цитоплазмы под влиянием инфекционного агента.

Фильтрованная вода – вода, полученная путем фильтрации через керамические фильтры с диаметром пор 0,9 мкм и очищающаяся практически только от нерастворимых примесей и бактерий, но содержит соли и вирусы, т.е. является пирогенной.

Экзоантигены – антигены, которые попадают в организм извне алиментарным, ингаляционным или парентеральным путем. К экзоантигенам относятся микроорганизмы, трансплантированные клетки и чужеродные частицы.

Эндоантигены – антигены, которые образуются в самом организме и подразделяются на аутоантигены и неоантигены.

Эозинопения – снижение содержания эозинофилов в крови ($<0,05 \times 10^9/\text{л}$).

Эозинофилия – увеличение числа эозинофилов в крови более 5% ($>0,4 \times 10^9/\text{л}$).

Эритремия – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся повышенной продукцией клеток эритроидного ряда в сочетании с избыточной пролиферацией клеток грануло- и мегакариоцитопоэза.

Возрастные особенности факторов воспаления и ряда иммунобиохимических аналитов у людей при COVID-19

Актуальность проблемы

К концу 2019 г. в семействе Coronaviridae насчитывалось около 40 видов, 6 из них – вирусы, поражающие человека. В декабре того же года в городе Ухань в Китае началась эпидемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019 — коронавирусное заболевание 2019 г.), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus) [Щелканов М.Ю. и др., 2020], [World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 1 (21 January 2020)], которая была определена, как источник седьмого коронавируса человека, объявленная затем в мире пандемией [Щелканов М.Ю. и др., 2020]. Это был первый официально зарегистрированный случай пневмонии неясной этиологии на территории КНР с последующей идентификацией возбудителя [Chen N., Zhou M. et al., 2020].

К началу 2020 г. появилось много фактов, подтверждающих роль 2019-nCoV в возникновении эпидемии в Китае и это было зафиксировано в официальном сообщении ВОЗ [World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 1 (21 January 2020)].

Определив генетическое сходство данного вируса с SARS-CoV Международный Комитет по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses) дал новое название 2019-nCoV - вирус острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related virus 2), выделив подрод Sarbecovirus для данных вирусов [Gorbalenya A. E. et al., 2020]

Округлая (90–140 нм) плейоморфная вирусная частица [Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T., 2020], которая имеет липидную оболочку, состоящую из мембран эндоплазматического ретикулума клетки-хозяина. Три трансмембранные белковые структуры погружены в липидную оболочку: тримеры гликозилированного белка S (1273 аа, 141,0 кДа), образующие характерные булавовидные пепломеры (9-12 нм); пентамеры белка E (75 аа, 8,2 кДа), представленные в незначительных количествах (около 20 копий на вирион); самый объемный гликозилированный белок S (1273 аа, 141,0 кДа), образующие булавовидные пепломеры (9-12 нм) Белок М (222 аа, 25,0 кДа) с тройным проходом входит в структуру вириона. Нуклеокапсид (70 нм) содержит спиральную симметрию и состоит из фосфорилированного белка N (409 аа, 45,5 кДа), который нековалентно связан с одним сегментом вирион-геномной РНК положительной полярности (бгРНК +) (29, 903 нтл) [Chen T. et al., 2020].

Попасть вирусной частице в клетку-мишень помогают рецепторы на поверхности и сериновая протеаза TMPRSS2, имеющиеся на клетках тканей органов человека. Оба рецептора для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147) и TMPRSS2 имеются на эпителии респираторного тракта и ЖКТ, поэтому начало заболевания и начинается именно в этих локализациях [Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия от 08.04.2020)], [Никифоров В.В. и др., 2020].

Вирус поражает клетки альвеолярно-капиллярной мембраны, попадает в кровь и в дальнейшем проникает в те органы, клетки которых имеют ACE2 и / или CD147: пищевод, кишечник, почки, мочевой пузырь, яички, сердце, сосуды, мозг. Вирус идентифицируется в

эпителиальных клетках пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки у лиц с симптомами диареи и гастроэнтерита [Adao R., 2020].

Показано, что коронавирус размножается в почечных канальцах, что приводит к острой почечной недостаточности [Chen T. et al., 2020].

В результате прямого повреждения кардиомиоцитов и эндотелия крупных сосудов на фоне дыхательной недостаточности и системного воспаления возможно развитие острой сердечной недостаточности [Lin L. et al., 2020].

SARS-CoV-2 может попадать в мозг разными способами (вдоль обонятельного нерва; путем заражения эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера; путем использования повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за «цитокинового шторма»), что приводит к развитию геморрагической некротической энцефалопатии [Caly L. 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(II-1) и интерлейкина-6 (II-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.

Патогенез новой коронавирусной инфекции

В проведенном нами исследовании была поставлена цель оценить информативность лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и определить прогностически достоверные предикторы исхода заболевания у лиц разных возрастных групп. Клинической базой для проведения данного исследования явилось Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» в периоды подъема заболеваемости и перепрофилирования 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

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.

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: IL-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: IL-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: IL-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 - 59 лет) 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 – 59 лет) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: IL-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: IL-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: IL-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 – 59 лет) статистически значимые отличия при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню исследуемых веществ в крови наблюдались по таким показателям, как: IL-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- α , ИЛ-6, ИЛ-1 α , 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 «фоновых» 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 β , ФНО- α 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.

Таблица 2.

**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, р	60-74 года (n=527)		Уровень значимост и, р	75-89 лет (n=322)		Уровень значимост и, р
	Исход благ. (n=600)	Исход неблаг. (n=15)		Исход благ. (n=470)	Исход неблаг. (n=57)		Исход благ. (n=230)	Исход неблаг. (n=92)	
П-6 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
Ferr 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
TnI пг/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
Pct 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
BNP пг/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
CRP 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
D - dim 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 значимост и, р	60-74 года (n=527)		Уровень значимост и, р	75-89 лет (n=322)		Уровень значимост и, р
	мужчин ы (n=361)	женщин ы (n=254)		мужчины (n=279)	женщины (n=248)		мужчины (n=102)	женщины (n=220)	
П-6 нг/м л	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
Ferr нг/м л	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
TnI пг/м л	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
Pct нг/м л	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
BNP пг/м л	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
CRP мг/д л	0,81 (0,19;6,80)	0,36 (0,19;9,9 1)	p <0,001	2,42 (0,80;18,9 4)	0,92 (0,31; 10,7 4)	p <0,001	4,15 (0,55;7,31)	7,66 (1,98;14,7 7)	p=0,002
D- dim нг/м л	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)	
П-6 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
Ferr 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
TnI пг/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
Pct 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
BNP пг/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
CRP 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
D-dim 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

**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)	
П-6 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
Ferr 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
TnI пг/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
Pct 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
BNP пг/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
CRP 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
D-dim 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

Таблица 6.

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

№	Мужчины		Женщины	
	Исход благ.	Исход неблаг.	Исход благ.	Исход неблаг.
35-59 лет	352 (97,51%)	9 (2,49%)	248(97,64%)	6 (2,36%)
60-74 года	242 (86,74%)	37 (13,26%)*	228(91,23%)	20(8,07%)*
75-89лет	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).

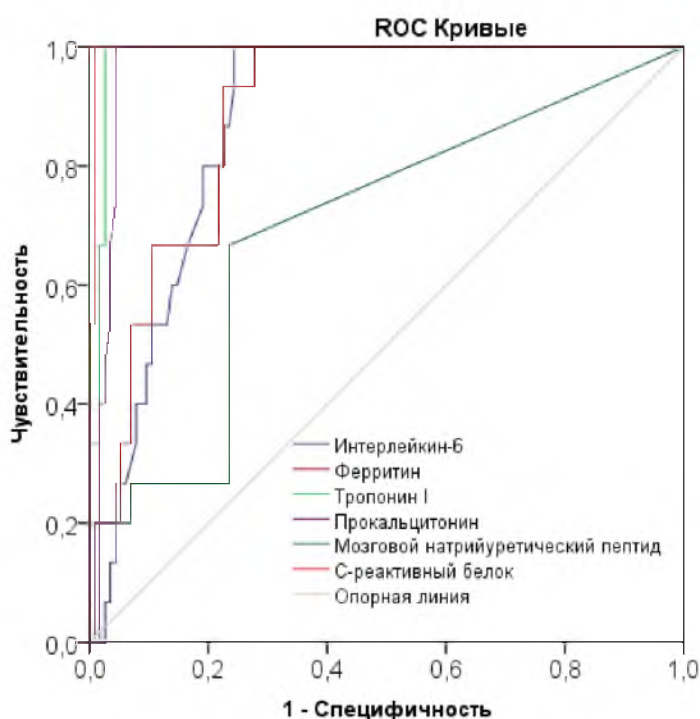


Рисунок 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности прогностических факторов у лиц среднего возраста (34-59 лет) с COVID-19.

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%.

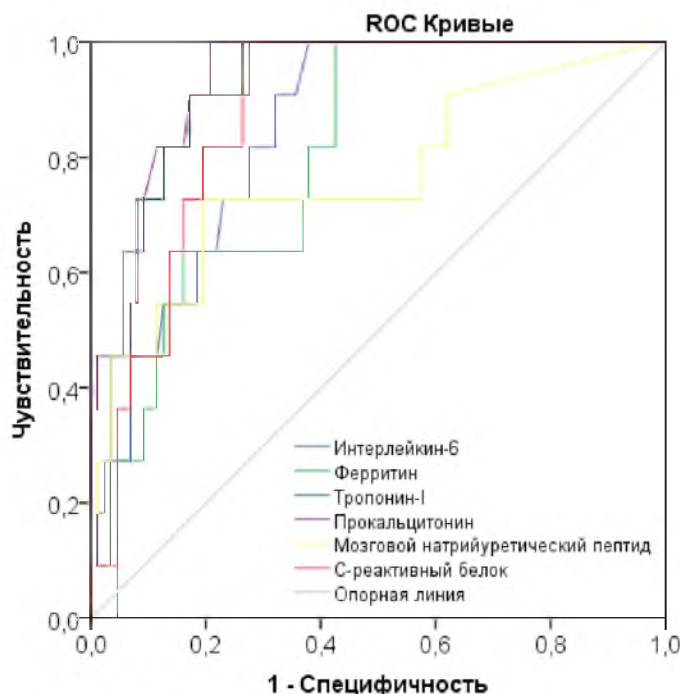


Рисунок 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностических факторов у лиц пожилого возраста (60-74 лет) с COVID-19.

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%.

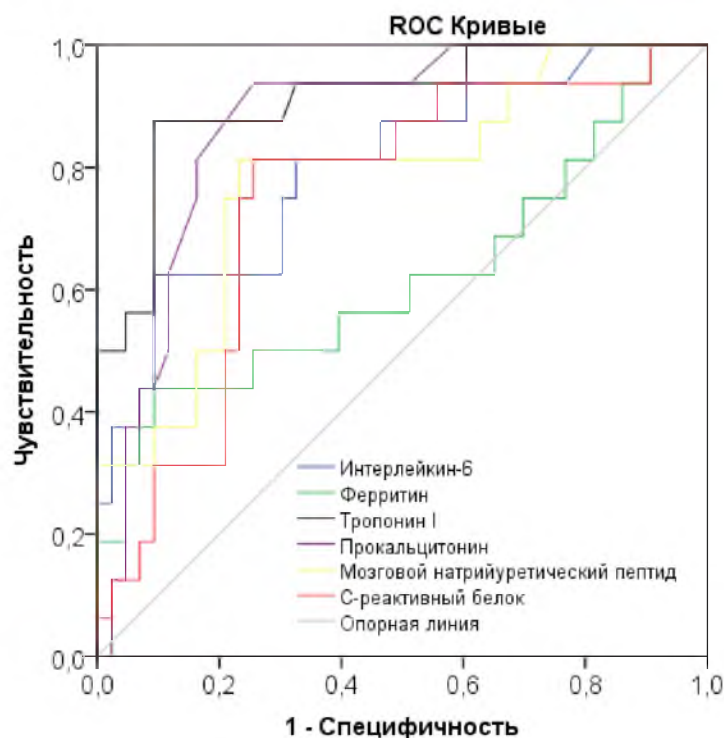


Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностических факторов воспаления у лиц старческого возраста (75-89 лет) с COVID-19

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)).

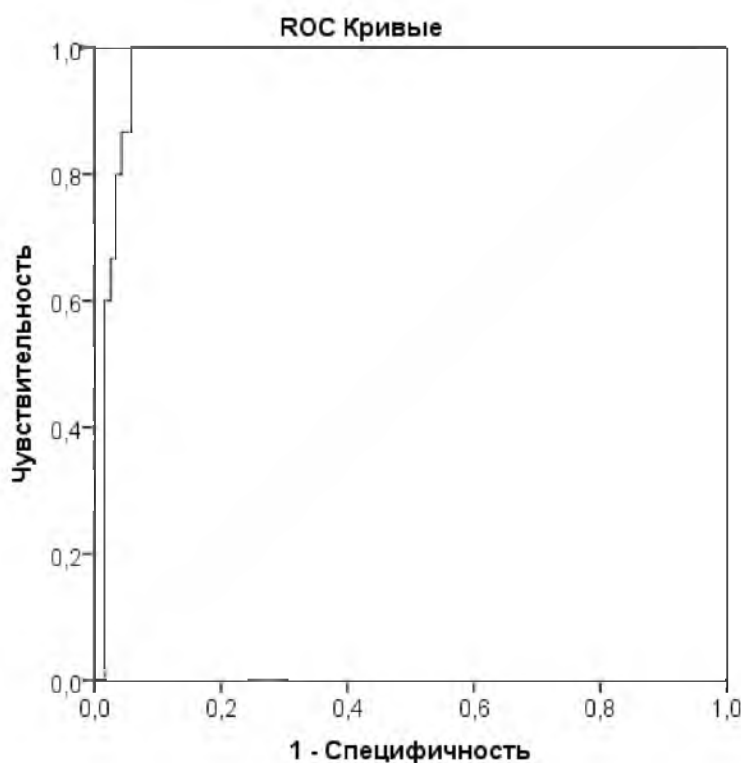


Рисунок 4. ROC-кривая полученной модели для группы людей среднего возраста (34-59 лет).

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) был вычислен «порог отсечения», составивший 0,097, это 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)).

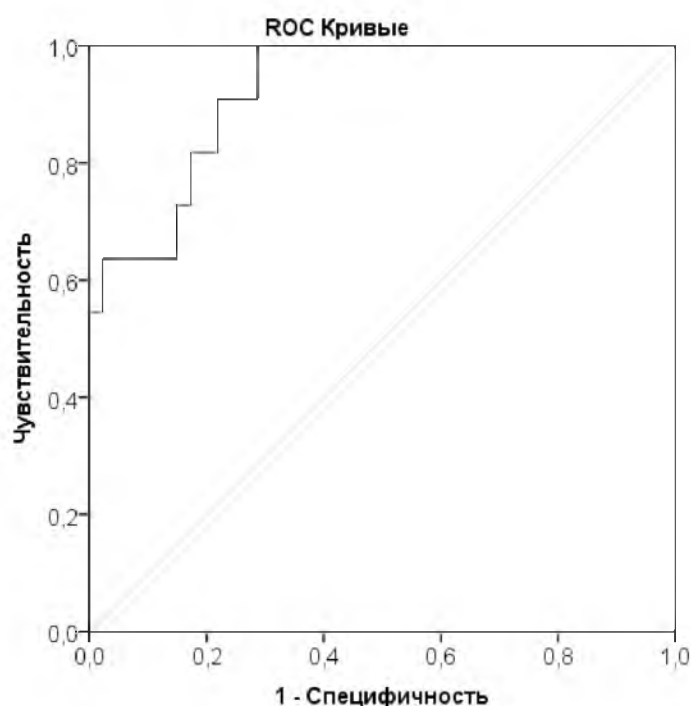


Рисунок 5. ROC-кривая полученной модели для группы людей 60-74 лет.

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 р, 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)).

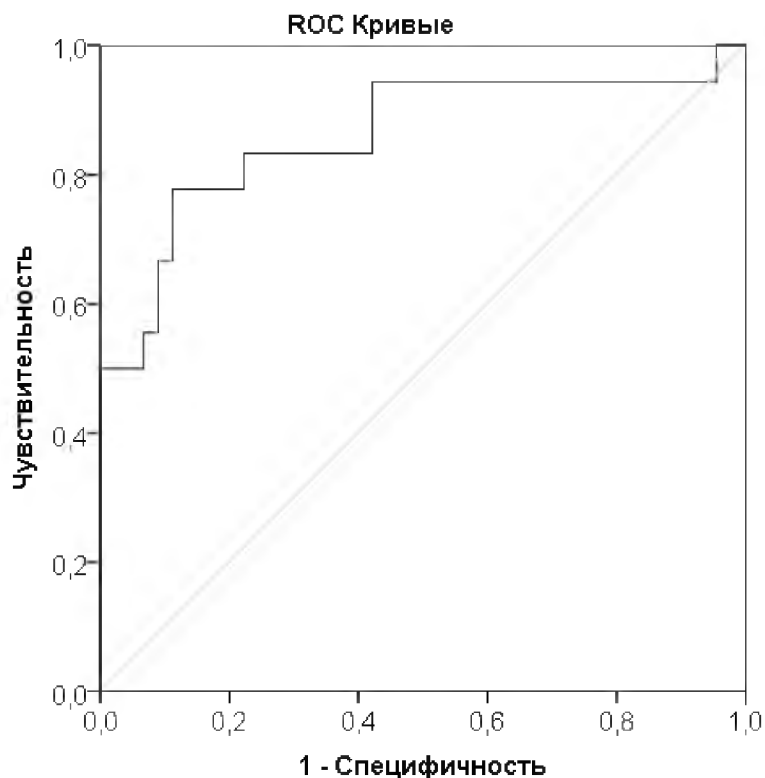


Рисунок 6. ROC-кривая полученной модели для людей 75-89 лет.

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 «фоновых» 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.

Заключение

Таким образом, лица во всех возрастных группах с летальным исходом характеризовались более высоким уровнем ферритина, он был выше: 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 группой лиц с благоприятным исходом. 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. Более того, уровень С-реактивного белка был 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%.

При проведении исследования было обнаружено, что концентрация 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%. Кроме того, 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.

В ходе исследований 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. Между тем обнаружено, 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.

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. Так, согласно полученной модели прогностическую ценность у лиц среднего возраста имеют значения 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.

Тестовые вопросы. Выберите 1 правильный ответ

1. Что такое аналит?

- a) одна или несколько частей (порций), которые взяты из первичной пробы (образца);
- b) компонент или характеристика образца, подлежащие измерению;
- c) биологический материал;
- d) разновидность биохимической методики.

2. Ведущие пути передачи инфекции COVID-19:

- a) воздушно-капельный;
- b) гемоконтактный;
- c) трансмиссивный;
- d) вертикальный.

3. Что помогает вирусной частице проникнуть в клетку-мишень:

- a) гидрофобные взаимодействия;
- b) рецепторы на поверхности и сериновая протеаза;
- c) фермент рестриктаза;
- d) дисульфидные мостики.

4. К входным воротам для COVID-19 относятся:

- a) эпителий респираторного тракта и ЖКТ;
- b) кожные покровы;
- c) слизистая мочевого пузыря;
- d) нет правильного ответа.

5. Какой возрастной период соответствует «пожилому» согласно классификации ВОЗ:

- a) 45-59 лет;
- b) 65-80 лет;
- c) 60-74 года;
- d) 75 лет и старше.

6. Что такое «инфламмосома»:

- a) условно-патогенные микроорганизмы человека;
- b) клеточные элементы макроорганизма человека;
- c) разновидность амилоидного белка;
- d) белковый комплекс, активирующий воспалительный ответ.

7. Какой цитокин относится к провоспалительным:

- a) интерлейкин 10;
- b) интерлейкин 6;
- c) интерлейкин 4;
- d) трансформирующий фактор роста.

8. Выберите правильное определение понятия. Изоантигены – это:

- а) антигены, общие для генетически не родственных, но относящихся к одному виду организмов;
- б) антигены тканей и клеток организмов разных видов;
- с) антигены, общие только для генетически идентичных организмов;
- д) характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство.

9. Выберите правильное определение понятия. Ксеноантигены – это:

- а) антигены, общие для генетически не родственных, но относящихся к одному виду организмов;
- б) антигены тканей и клеток организмов разных видов;
- с) антигены, общие только для генетически идентичных организмов;
- д) характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство.

10. Выберите правильное определение понятия. Аллоантигены – это:

- а) антигены, общие для генетически не родственных, но относящихся к одному виду организмов;
- б) антигены тканей и клеток организмов разных видов;
- с) антигены, общие только для генетически идентичных организмов;
- д) характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство.

11. Фильтрованная вода является:

- а) стерильной;
- б) пирогенной;
- с) дистиллированной;
- д) деионизированной.

12. Выберите правильное определение понятия. Тимуснезависимые антигены – это:

- а) антигены, общие только для генетически идентичных организмов;
- б) антигены, реакция на которые генетически контролируется комплексом гистосовместимости и осуществляется с обязательным участием Т-лимфоцитов-хелперов (Тх-клеток), а также макрофагов и В-лимфоцитов;
- с) антигены, общие для генетически не родственных, но относящихся к одному виду организмов;
- д) антигены, выработка антител к которым осуществляется В-клетками без участия Тх-клеток.

13. Выберите правильное определение понятия. Антигенная детерминанта – это:

- а) это способность антигена специфически взаимодействовать с факторами иммунитета (антителами, клонами эффекторных лимфоцитов);

- b) часть молекулы антигена, оказывающая иммуногенное действие и способная взаимодействовать с активным центром антитела;
- c) процесс связывания антигена и антитела;
- d) способность антигена специфически взаимодействовать с факторами иммунитета.

14. Выберите правильное определение понятия. Аффинность – это:

- a) сила связывания активного центра молекулы антитела с соответствующей детерминантой антигена;
- b) сродство антител к антигену, показывающее прочность их связи;
- c) процесс связывания антигена и антитела;
- d) способность антигена специфически взаимодействовать с факторами иммунитета.

15. К антителообразующим клеткам относятся:

- a) плазматические клетки;
- b) В-лимфоциты;
- c) Т-лимфоциты;
- d) нейтрофилы.

16. К белкам острой фазы воспаления не относится:

- a) альбумин;
- b) С-реактивный белок;
- c) фибриноген;
- d) ферритин.

17. Выберите правильное определение понятия. Лейкоцитоз – это:

- a) увеличение общего количества лейкоцитов в крови свыше $9,0 \times 10^9$ /л;
- b) концентрация лейкоцитов в крови в пределах референсного интервала;
- c) уменьшение числа лейкоцитов в крови ниже $4,0 \times 10^9$ /л, обусловленное угнетением лейкопоэза в кроветворных органах;
- d) увеличение размера лейкоцитов более 10 мкм.

18. Выберите правильное определение понятия. Лейкопения – это:

- a) увеличение общего количества лейкоцитов в крови свыше $9,0 \times 10^9$ /л;
- b) концентрация лейкоцитов в крови в пределах референсного интервала;
- c) уменьшение числа лейкоцитов в крови ниже $4,0 \times 10^9$ /л, обусловленное угнетением лейкопоэза в кроветворных органах;
- d) уменьшение размера лейкоцитов менее 10 мкм.

19. Выберите правильное определение понятия. Моноцитоз – это:

- a) концентрация моноцитов в крови в пределах референсного интервала;
- b) увеличение числа моноцитов в крови ($>0,8 \times 10^9$ /л);
- c) уменьшение числа моноцитов в крови ($<0,09 \times 10^9$ /л);
- d) увеличение размера моноцитов более 20 мкм.

20. Выберите правильное определение понятия. Моноцитопения – это:

- a) концентрация моноцитов в крови в пределах референсного интервала;
- b) увеличение числа моноцитов в крови ($>0,8 \times 10^9$ /л);
- c) уменьшение числа моноцитов в крови ($<0,09 \times 10^9$ /л);
- d) уменьшение размера моноцитов менее 20 мкм.

Ответы к тестовым заданиям

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b	a	b	a	c	d	b	c	b	a
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
b	d	b	a	a	a	a	c	b	c

Список сокращений

ACE2 receptor - angiotensin-converting enzyme 2 receptor - рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 типа

CMIA -хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах

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

H- цепи Ig – тяжелые цепи иммуноглобулина

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M IgG – иммуноглобулины класса G

IgA – иммуноглобулины класса A

L- цепи Ig – легкие цепи иммуноглобулина

MDR – штаммы с множественной резистентностью

MERS – Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – Ближневосточный респираторный синдром

MERS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку Ближневосточного респираторного синдрома

№ (n) – количество

Q25; Q75 - 25 и 75 квартили

RBD - Рецептор-связывающий домен

Real-Time PCR- real-time polymerase chain reaction- полимеразная цепная реакция в реальном времени

RLU – относительных световых единицах

S белок SARS-CoV-2- спайковый белок нового коронавируса

SARS (ТОРС) – Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром

SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома

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

АПФ2- ангиотензин-превращающий фермент 2 типа

АТ- антитело

ВКО - внутренний контрольный образец

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДВС-синдром – синдром нарушения внутрисосудистого свертывания крови

ИБЛП - иммунобиологические лекарственные препараты

ИМТ– индекс массы тела

ИЭМ - Институт экспериментальной медицины

КНР – Китайская Народная Республика

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот

Me - медиана

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС- острый респираторный дистресс - синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТОРС (SARS) – тяжелый острый респираторный синдром

ТСП2 –клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Список литературы

1. А. В. Бородкина, П. И. Дерябин, А. А. Грюкова, Н. Н. Никольский «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *ACTA NATURAE* | Т. 10 № 1 (36) 2018, 4-15.
2. Huang C et al. Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan: China // *Lancet*, 2020, 395, P. 497-506.
3. 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>.
4. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of in-flammation. *Semin Hematol*. 2009; 46: 387–393. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.06.001>.
5. 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.
6. 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.
7. Волчков В.А., Пушкин А.С., Рукавишникова 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.
8. Мареев В. Ю., Беграмбекова 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).
9. 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: COVID19 Infection Prevention and Control. 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. (10 October 2021).
10. 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).
11. 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).
12. 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
13. 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, № 4. P. 484–493. doi: 10.1177/0885066620979622

14. 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
15. 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, № 10. P. 706–714. doi: 10.1093/qjmed/hcab023.
16. 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.
17. 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
18. 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>.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.)
23. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Version 5 (08.04.2020). (In Russ.)
24. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 5 (08.04.2020). Version 7 (03.06.2020). (In Russ.)
25. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 7 (03.06.2020).
26. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 10 (08.02.2021).
27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (12 October 2021).
28. 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).
29. 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.

30. Jin J. M. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality //Frontiers in public health. – 2020. – P.152.