

УДК 612.11:617.7:616-053.9
DOI 10.24412/2312-2935-2022-3-116-129

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

*А.В. Воейкова¹, С.А. Рукавишников¹, Н.Л. Жукова¹, А.С. Пушкин¹, Т.А. Ахмедов¹,
У.Р. Сагинбаев¹, Е.В. Волчкова²*

¹ АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение: Выработка прокальцитонина индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6), после чего он поступает в кровоток, где можно провести его количественное определение. При COVID-19 высокие уровни ПКТ в течение антимикробной терапии, особенно при отсутствии тенденции к их снижению, являются важным прогностическим фактором, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Цель: изучить уровень прокальцитонина и интерлейкина-6 у пациентов пожилого и старческого возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Материалы и методы: Проведено исследование крови у 305 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Критерии не включения пациентов в исследование: наличие системных аутоиммунных, онкологических заболеваний в анамнезе. Все обследуемые лица были разделены на три возрастные группы: 1 группа (лица моложе 59 лет) – 54 человека, 2 группа (лица в возрасте 60-74 года) – 126 человек, 3 группа (лица старше 75 лет) – 125 человек. Оценка диагностической чувствительности и специфичности производили с помощью анализа ROC кривых, с оценкой максимальной площади под кривой. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы и нижнего и верхнего квартилей.

Результаты: Повозрастная сравнительная оценка уровней ИЛ-6 и прокальцитонина среди пациентов с COVID-19 показала восходящую тенденцию: концентрации обоих анализов увеличивались с возрастом. Прирост уровня ИЛ-6 составил в среднем 42,15 пг/мл, для прокальцитонина аналогичный показатель равен 0,665 нг/мл. Кроме того, обнаружена значимая связь между уровнем исследуемых маркеров воспаления и исходом новой коронавирусной инфекции. С возрастом неблагоприятный исход заболевания сопровождается более высокими уровнями рассматриваемых анализов. Так, среди лиц среднего возраста при неблагоприятном исходе COVID-19 уровень ИЛ-6 был в 1,65, а ПКТ – в 5,44 раза выше по сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом. В то же время для лиц пожилого возраста аналогичные изменения были 2,68 и 7,75 раз, соответственно, а для людей старческого возраста – 4,72 и 9,56 раз, соответственно.

Выводы: Полученные результаты демонстрируют прогностическую ценность интерлейкина-6 и прокальцитонина как у лиц среднего возраста, так и у людей старшей возрастной категории. Диагностическая ценность определялась посредством ROC-анализа: определен приемлемый уровень информативности для прокальцитонина, для ИЛ-6 – слабый уровень

информативности, данная закономерность справедлива для пациентов среднего и пожилого возраста.

Ключевые слова: COVID-19, пожилой возраст, прокальцитонин, интерлейкин 6

INTERLEUKIN-6 AND PROCALCITONIN AS PROGNOSTIC CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN COVID-19 IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

A. V. Voeykova¹, S. A. Rukavishnikova¹, N. L. Zhukova¹, A. S. Pushkin¹, T. A. Akhmedov¹, U. R. Saginbaev¹, E. V. Volchkova²

¹ *St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg*

² *St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg*

Introduction: Procalcitonin production is induced in response to exposure to microbial toxins and certain cytokines (IL-1 β , TNF- α and IL-6), after which it enters the bloodstream where it can be quantified. In COVID-19, high levels of PCT during antimicrobial therapy, especially in the absence of a tendency to reduce them, are an important prognostic factor, especially in elderly patients and patients with severe chronic diseases.

Purpose: to study the level of procalcitonin and interleukin-6 in elderly and senile patients with a confirmed diagnosis of COVID-19.

Materials and methods: Blood was tested in 305 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. Criteria for not including patients in the study: history of systemic autoimmune, oncological diseases. All subjects were divided into three age groups: 1 group (persons under 59 years of age) - 54 people, 2 group (persons aged 60-74 years) - 126 people, 3 group (persons over 75 years of age) - 125 people. Diagnostic sensitivity and specificity were assessed by ROC-analysis, with maximum area estimated from the curve. Sets of quantitative indicators, the distribution of which was different from normal, were described using the median and lower and upper quartiles.

Results: An age-related comparative assessment of IL-6 and procalcitonin levels among COVID-19 patients showed an upward trend: concentrations of both analytes increased with age. The increase in IL-6 level averaged 42.15 pg/mL, for procalcitonin the same indicator is 0.665 ng/mL. In addition, a significant association was found between the level of inflammatory markers studied and the outcome of a new coronavirus infection. With age, the adverse outcome of the disease is accompanied by higher levels of the analytes in question. Thus, among middle-aged people with an unfavorable outcome of COVID-19, the level of IL-6 was 1.65, and the PCT was 5.44 times higher compared to the group of patients with a favorable outcome. At the same time, for elderly people, similar changes were 2.68 and 7.75 times, respectively, and for people of senile age - 4.72 and 9.56 times, respectively.

Conclusions: The findings demonstrate the prognostic value of interleukin-6 and procalcitonin in both middle-aged and older-aged individuals. The diagnostic value was determined through ROC-analysis: an acceptable level of informativity was determined for procalcitonin, for IL-6 - a weak level of informativity, this pattern is true for middle-aged and elderly patients.

Keywords: COVID-19, elderly age, procalcitonin, interleukin 6.

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 года COVID-19 привлекла самое пристальное внимание к проблемам иммунопатологии человека, к развитию гипериммунной патологии, получившей название - синдром «цитокинового шторма», входящих в число наиболее тяжёлых осложнений при коронавирусной инфекции [1]. В спектре цитокинов, которые принимают в нем участие, большое значение придаётся интерлейкину-6.

Интерлейкин-6 – плеiotропный цитокин с молекулярной массой 21–28 кДа с широким диапазоном биологической активности, продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками. Ил-6 регулирует иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление, онкогенез и гемопоэз.

Было обнаружено, что коронавирус способен приводить к излишнему нерегулируемому иммунному ответу в организме хозяина, что является одним из основных факторов тяжести течения заболевания и смертности у больных COVID-19. В исследовании Wu et al. пациенты при оценке факторов риска острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти имели значительное повышение уровня интерлейкина-6 [2]. Кроме того, повышение уровня интерлейкина-6, ассоциированное со смертью, в исследовании Ruan et al. также было зафиксировано у пациентов с летальным исходом [3].

Известно, что множество клинических и лабораторных симптомов, характеризующих воспалительную активность, являются неспецифическими и могут наблюдаться как при аутоиммунном, так и при инфекционном генезе заболевания.

Определение уровня прокальцитонина (ПКТ) – одного из современных биомаркеров системного воспаления бактериальной природы является наиболее часто используемым в лабораторной практике. Раннее распознавание природы воспаления крайне важно для своевременного выбора адекватного лечения, поскольку при наличии инфекции необходимо быстрое применение антибактериальных препаратов, а при аутоиммунном воспалении – усиление иммуносупрессивной терапии [2]. Ошибка в выборе целенаправленной терапии в той или иной клинической ситуации ухудшает прогноз для жизни пациента. Таким образом, в повседневной клинической практике существует настоятельная потребность обоснования подходов, позволяющих с высокой точностью дифференцировать системные проявления аутоиммунного и инфекционного воспаления. В данной публикации проведен анализ уровня прокальцитонина (ПКТ) – одного из современных биомаркеров системного воспаления инфекционной природы и интерлейкина-6, как одного из цитокинов при развитии гипериммунной патологии [3].

У здоровых людей гормон кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы после внутриклеточного расщепления прокальцитонина. ПКТ – полипептид, предшественник кальцитонина, включающий в себя 116 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 12,6 кДа. Концентрация ПКТ в плазме крови в норме ничтожна [5].

Полагают, что вовлечение в процесс синтеза предшественников кальцитонина других органов и их преобладающая секреция связаны с дерепрессией соответствующих генов (CALC-1) и изменениями в сортировке в аппарате Гольджи под действием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β и 6 [6].

В качестве дополнения к другим клиническим и лабораторным параметрам ПКТ предоставляет диагностическую, прогностическую и терагностическую информацию, и прежде всего при сепсисе и инфекциях дыхательных путей. Высокие уровни ПКТ специфичны для сепсиса и отмечаются достаточно рано, уже примерно через 3 часа. Следовательно, диагностическая ценность определения концентрации ПКТ весьма высока [5].

Прокальцитонин, безусловно, является наиболее изученным биомаркером и единственным примером, который часто применяется как часть лечения сепсиса для определения продолжительности и оптимального выбора дозировок антибиотиков [4].

Выработка ПКТ индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных цитокинов (ИЛ- 1β , ФНО- α и ИЛ-6), после чего он поступает в кровоток, где можно провести его количественное определение. Прогностическая информация при определении уровня ПКТ дает возможность корректировать решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий, влияет на принятие решения о целесообразности и необходимости проведения антибактериального лечения, его длительности и эффективности, что связано с определением сроков выписки пациента. При тяжелых инфекциях высокие уровни ПКТ в течение антимикробной терапии, особенно при отсутствии тенденции к их снижению, являются важным прогностическим фактором, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Целью настоящего исследования стало изучение уровня прокальцитонина и интерлейкина-6 у пациентов пожилого и старческого возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Материалы и методы. Проведено исследование крови у 305 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, находившиеся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ ГМПБ №2 с 18.12.2021 по 16.03.2022 гг.

Критерии не включения пациентов в исследование: наличие системных аутоиммунных, онкологических заболеваний в анамнезе.

Конечные точки исследования: неблагоприятный исход - летальный и нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 суток, благоприятный – выписка из стационара без пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Общее количество пациентов – 305 человек, средний возраст $70,2 \pm 13,3$ лет, общее количество женщин 170 (55,7%), общее количество мужчин 135 (44,3%), общее количество лиц с неблагоприятным исходом 232 (76,1%).

Все обследуемые лица были разделены на три возрастные группы:

- 1 группа (лица моложе 59 лет) – 54 человека, средний возраст $48,3 \pm 9,5$ лет; медиана возраста 50,0 (43,0; 56,0) лет, количество мужчин 30 (55,6%), количество женщины 24 (44,4%), количество лиц с неблагоприятным исходом 24 (44,4%); минимальный возраст в данной группе 26 лет.
- 2 группа (лица в возрасте 60-74 года) – 126 человек, средний возраст $68,1 \pm 4,2$ лет, медиана возраста 69,0 (64,0; 72,0) лет, количество мужчин 63 (50,0%), количество женщин 63 (50,0%), количество лиц с неблагоприятным исходом 97(77,0%);
- 3 группа (лица старше 75 лет) – 125 человек, средний возраст $81,6 \pm 5,4$ года, медиана возраста 82,0 (76,0; 85,0) лет, количество мужчин 42 (33,6%), количество женщин 83 (66,4%), количество лиц с неблагоприятным исходом 111 (88,8%); максимальный возраст в данной группе 98 лет.

Метод определения концентрации интерлейкина-6 основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-6.

Прокальцитонин определялся количественно двухступенчатым иммуноанализом в сыворотке и плазме крови человека на основе технологии с применением гибких протоколов анализа, именуемой Chemiflex.

Статистический анализ выполнен с применением лабораторной информационной системы «Ариадна». Статистическая обработка данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23 (USA) и Microsoft Excel, Office 365 (USA). Для

оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро-Вилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Для проверки достоверности межгрупповых различий количественных признаков использовали критерии Краскела–Уоллиса и Манна-Уитни. Взаимосвязь между непрерывными величинами, имеющими ненормальное распределение, оценивали по ранговой корреляции Спирмена.

Оценка диагностической чувствительности и специфичности производили с помощью анализа ROC кривых, с оценкой максимальной площади под кривой. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75).

Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ при сравнении двух групп. С учетом множественных сравнений при использовании критерия Манна-Уитни была введена поправка Бонферрони: расчет критического уровня значимости рассчитывался по формуле: $p = 1 - 0,951/n$, где n – количество производимых сравнений. Для сравнения трех групп отличия считали статистически значимыми при $p < 0,017$.

Результаты и обсуждения. Повозрастная сравнительная оценка уровней ИЛ-6 и прокальцитонина среди пациентов с COVID-19 показала восходящую тенденцию. Так, концентрации обоих анализов увеличивались с возрастом (таблица 1). Прирост уровня ИЛ-6 составил в среднем 42,15 пг/мл, для прокальцитонина аналогичный показатель равен 0,665 нг/мл.

Таблица 1

Уровень ИЛ-6 и ПКТ у пациентов разных возрастов с COVID-19

Показатель	<59 лет (n=54)	60-74 года (n=126)	>75 лет (n=125)	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ИЛ-6 (пг/мл), Me (Q25; Q75)	41,85 (11,45; 188,8)	76,0 (25,5; 230,4)	84,0 (28,0; 164,5)	$p_{12}=0,058$ $p_{13}=0,091$ $p_{23}=0,617$
ПКТ (нг/мл), Me (Q25; Q75)	0,255 (0,070; 1,178)	0,890 (0,218; 4,498)	0,920 (0,305; 4,830)	$p_{12}=0,003$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,599$

Кроме того, обнаружена значимая связь между уровнем исследуемых маркеров воспаления и исходом новой коронавирусной инфекции. Согласно данным, представленным

в таблице 2, неблагоприятный исход инфекционного заболевания ассоциирован с более высокими концентрациями как интерлейкина-6, так и прокальцитонина.

Таблица 2

Сравнительная оценка уровней ИЛ-6 и ПКТ по исходу заболевания

<i>Показатель</i>	<i>Исход благоприятный (n=73)</i>	<i>Исход неблагоприятный (n=232)</i>	<i>Уровень значимости, p</i>
ИЛ-6 (пг/мл), Me (Q25; Q75)	28,8 (4,5; 160,2)	86,2 (32,6; 239,2)	p<0,001
ПКТ (нг/мл), Me (Q25; Q75)	0,13 (0,045; 0,620)	1,195 (0,320; 5,173)	p<0,001

Таблица 3

Сравнительная характеристика ИЛ-6 и ПКТ по исходу заболевания
в разрезе разных возрастов

<i>Показатель</i>	<i>Исход благоприятный (n=30)</i>	<i>Исход неблагоприятный (n=24)</i>	<i>Уровень значимости, p</i>
<59 лет (n=54)			
ИЛ-6 (пг/мл), Me (Q25; Q75)	28,6 (5,28; 123,5)	47,2 (28,0; 285,5)	P=0,092
ПКТ (нг/мл), Me (Q25; Q75)	0,09 (0,04; 0,46)	0,49 (0,21; 3,60)	P=0,001
60-74 года (n=126)			
ИЛ-6 (пг/мл), Me (Q25; Q75)	36,0 (8,0; 173,5)	96,4 (35,1; 261,2)	P=0,030
ПКТ (нг/мл), Me (Q25; Q75)	0,16 (0,06; 0,89)	1,24 (0,27; 7,11)	P=0,001
>75 лет (n=125)			
ИЛ-6 (пг/мл), Me (Q25; Q75)	18,95 (2,1; 82,13)	89,5 (34,0; 195,5)	P=0,004
ПКТ (нг/мл), Me (Q25; Q75)	0,16 (0,06; 0,49)	1,53 (0,35; 5,12)	P=0,001

Аналогичная закономерность была обнаружена в отношении разных возрастов (таблица 3). Стоит отметить, что с возрастом неблагоприятный исход заболевания сопровождается более высокими уровнями рассматриваемых аналитов. Так, среди лиц среднего возраста при неблагоприятном исходе COVID-19 уровень ИЛ-6 был в 1,65, а ПКТ – в 5,44 раза выше по

сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом. В то же время для лиц пожилого возраста аналогичные изменения были 2,68 и 7,75 раз, соответственно, а для людей старческого возраста – 4,72 и 9,56 раз, соответственно. Обнаруженные закономерности однозначно демонстрируют патогенетическую связь между возрастными особенностями и рассматриваемыми анализатами.

Проведен корреляционный анализ ИЛ-6 и ПКТ с исходом заболевания в разных возрастных группах. Так, при проведении корреляционного анализа с использованием точечно-бисериального коэффициента между неблагоприятным исходом и ИЛ-6 и ПКТ у пациентов средней возрастной группы были получены умеренные, но статистически значимые корреляционные связи с ИЛ-6 ($r=0,262$ при $p=0,003$), ПКТ ($r=0,307$ при $p<0,001$). Кроме того, у пациентов пожилого возраста также была получена слабая, но статистически значимая корреляционная связь с ИЛ-6 ($r=0,194$ при $p=0,029$), и умеренной силы связь с ПКТ ($r=0,310$ при $p<0,001$). Аналогичные данные были обнаружены у пациентов старческого возраста (ИЛ-6 ($r=0,262$ при $p=0,003$), ПКТ ($r=0,307$ при $p<0,001$)).

Для оценки чувствительности и специфичности биохимических анализов в качестве предикторов неблагоприятного исхода заболевания был проведен анализ ROC-кривых (ROC – Receiver operating characteristic). Данные анализа представлены в таблице 4. Согласно данным, площадь ROC-кривой соответствует приемлемому уровню информативности для прокальцитонина (0,759), для ИЛ-6 – слабый уровень информативности (0,634). В связи с чем диагностическая информативность ПКТ несколько выше по сравнению с ИЛ-6 для пациентов среднего и пожилого возраста. Для людей старческого возраста диагностическая информативность как ИЛ-6, так и ПКТ достигала приемлемого уровня, хотя площадь ROC-кривой для ПКТ была несколько выше по сравнению с ИЛ-6.

Для показателей были определены пороги отсечения (cut-off). Для определения оптимального порога были заданы следующие критерии его определения: максимальная суммарная чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели (cut-off = max (Se + Sp)) и баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \approx Sp$ (cut-off = min |Se – Sp|). В таблице 5 приведены пороги отсечения для изучаемых показателей.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют прогностическую ценность интерлейкина-6 и прокальцитонина как у лиц среднего возраста, так и у людей старшей возрастной категории. Стоит отметить, что имеет место следующая возраст-ассоциированная закономерность: с возрастом статически значимо возрастает концентрация обоих анализатов.

Таблица 4

Анализ ROC-кривой по диагностической информативности ИЛ-6 и ПКТ у пациентов разных возрастных групп с COVID-19

Показатель	AUC	95%ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Пациенты <59 лет				
ИЛ-6	0,634	0,485	0,783	0,093
ПКТ	0,759	0,631	0,887	0,001
Пациенты 60-74 года				
ИЛ-6	0,633	0,510	0,826	0,030
ПКТ	0,712	0,599	0,826	0,001
Пациенты старше 75 лет				
ИЛ-6	0,739	0,582	0,897	0,004
ПКТ	0,781	0,633	0,929	0,001

Таблица 5

Пороги отсечения с чувствительностью и специфичностью для прогнозирования наступления неблагоприятного исхода

Показатель	cut-off	Se, %	Sp, %
Пациенты <59 лет			
ИЛ-6	41,85	0,625	0,600
ПКТ	0,325	0,667	0,700
Пациенты 60-74 года			
ИЛ-6	58,200	0,608	0,621
ПКТ	0,660	0,629	0,690
Пациенты старше 75 лет			
ИЛ-6	33,7	0,757	0,643
ПКТ	0,455	0,721	0,786

cut-off – порог отсечения, Se – чувствительность, Sp – специфичность.

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 [5]. Важно подчеркнуть, что фоновая концентрация цитокинов с возрастом существенно меняется. Так, современными геронтологами сформулировано понятие, обозначающее данные метаморфозы – SASP-фенотип (секреторный фенотип, ассоциированный со старением) [1]. 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 [3].

Полученные результаты поиска прогностических клиничко-лабораторных показателей демонстрируют однозначную связь между такими воспалительными показателями, как ИЛ-6 и ПКТ в циркулирующей крови и особенностями патофизиологических процессов COVID-19 у лиц старшей возрастной группы. Наличие цитокинового дисбаланса в сторону провоспалительной активности подпитывает патологические процессы на молекулярном уровне [1].

Стоит отметить, что обнаруженные особенности факторов воспаления 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 пациента. Обнаруженные результаты согласуются с данными научной литературы в данной области [5]. При инфекциях с высокой степенью тяжести повышенные уровни ПКТ в процессе проведения антимикробной терапии имеют важное значение, особенно у людей пожилого и старческого возраста [5, 7-10].

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют прогностическую ценность интерлейкина-6 и прокальцитонина как у лиц среднего возраста, так и у людей старшей возрастной категории. Диагностическая ценность определялась посредством ROC-анализа: определен приемлемый уровень информативности для прокальцитонина, для ИЛ-6 – слабый уровень информативности, данная закономерность справедлива для пациентов среднего и пожилого возраста. Для людей старческого возраста диагностическая информативность как ИЛ-6, так и ПКТ достигала приемлемого уровня.

Список литературы.

1. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(3): 51-55.
2. Ильницкий А.Н., Королева М.В., Шарова А.А. и др. Гипомобильность - фактор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 4: 115-126.
3. Подобед И.В., Прощаев К.И., Ахмедов Т.А., Рукавишников А.С., Коваленко О.Ю. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 1: 303-325.
4. Huang C. et al. Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China Lancet. 2020; 395:497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Huang L.H. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue lipoproteins in experimental psoriasis // Cell Metabol. 2019; 29: 475-487.
6. Jong E., Oers J.A., Beishuizen A., Vos P., Vermeijden W.J., Haas L.E. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis 2016; 16:819e27.
7. Рождественская О.А., Коршун Е.И., Почитаева И.П. [и др.]. Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики преждевременного старения кардиального типа. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 4:234-247.
8. Zakharycheva T., Makhovskaya T., Shirokova A., Shikina I. Autonomic dysregulation syndrome in covid-19 convalescents: possible causes and approaches to its correction. (2022) Autonomic Dysregulation Syndrome in Covid-19 Convalescents: Possible Causes and Approaches to Its Correction. In: Antipova T. (eds) Comprehensible Science. ICCS 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, vol 315. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85799-8_34
9. Zakharycheva T., Makhovskaya T., Shirokova A., Shikina I. The Nervous System Disorders in COVID-19: From Theory to Practice. (2021) In: Antipova T. (eds) 2021 International Conference on Advances in Digital Science (ICADS 2021), AISC 1352, pp.191-197 https://doi.org/10.1007/978-3-030-71782-7_17

10. Стояков А.М., Ильницкий А.Н., Бессарабов В.И. [и др.]. Сигнальные молекулы и ульцерогенез в пожилом возрасте. *Фундаментальные исследования*. 2012; 10(1):122-125.

References

1. Gordeeva E.K., Kade A.H. Korrekciya citokinovogo i gormonal'nogo disbalansa pri lechenii stabil'noj stenokardii naprjazhenija [Correction of cytokine and hormonal imbalances in the treatment of stable tension angina] // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*. 2018; 25(3): 51-55.

2. 2 Il'nickij A.N., Koroleva M.V., Sharova A.A., Kudashkina E.V., Reznik A.V., Borodulin A.V., Belousova O.N. Gipomobil'nost' - faktor snizhenija socializacii i kachestva zhizni u pacientov starshego vozrasta s serdechno-sosudistoj patologiej [Hypomobility is a factor in reducing socialization and quality of life in older patients with cardiovascular pathology] // *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki [Current Health and Medical Statistics Issues]*. 2019; 4: 115-126.

3. Podobed I.V., Proshhaev K.I., Ahmedov T.A., Rukavishnikov A.S., Kovalenko O.Ju. Geriatricheskie aspekty techenija hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Geriatric aspects of chronic heart failure] // *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki [Current Health and Medical Statistics Issues]*. 2021: 1: 303-325.

4. Huang C. et al. Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*. 2020;395:497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

5. Huang L.H. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue lipoproteins in experimental psoriasis // *Cell Metabol*. 2019; 29: 475-487.

6. Jong E., Oers J.A., Beishuizen A., Vos P., Vermeijden W.J., Haas L.E. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819e27.

7. Rozhdestvenskaya O.A., Korshun E.I., Pochetaeva I.P. [and others]. Kletochnye hronoblokatory v mul'modal'nyh programmah profilaktiki prezhdvremennogo stareniya kardial'nogo tipa. [Cellular chronoblocks in mulmodal programs for the prevention of premature aging of the cardiac type. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. [Current health and medical statistics issues]. 2020; 4:234-247. (In Russian)

8. Zakharycheva T., Makhovskaya T., Shirokova A., Shikina I. Autonomic dysregulation syndrome in covid-19 convalescents: possible causes and approaches to its correction. (2022)

Autonomic Dysregulation Syndrome in Covid-19 Convalescents: Possible Causes and Approaches to Its Correction. In: Antipova T. (eds) *Comprehensible Science. ICCS 2021. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol 315. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85799-8_34

9. Zakharycheva T., Makhovskaya T., Shirokova A., Shikina I. The Nervous System Disorders in COVID-19: From Theory to Practice. (2021) In: Antipova T. (eds) *2021 International Conference on Advances in Digital Science (ICADS 2021), AISC 1352*, pp.191-197 https://doi.org/10.1007/978-3-030-71782-7_17

10. Stoyakov A.M., Ilitsky A.N., Bessarabov V.I. [and others]. Signal'nye molekuly i ul'cerogenez v pozhilom vozraste. [Signaling molecules and ulcerogenesis in old age.] *Fundamental'nye issledovaniya. [Basic research]*. 2012; 10(1):122-125. (In Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Воейкова Анна Владимировна – научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: annavoeikova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3231-0081>; SPIN-код: 7204-7510

Рукавишникова Светлана Александровна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Жукова Наталья Леонидовна – научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: petrovoi@yandex.ru; ORCID 0000-0002-8397-1675

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: pushkindoc@mail.ru; ORCID 0000-0003-2875-9521; SPIN-код: 8934-2969

Ахмедов Тимур Артыкович – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Сагинбаев Урал Ринатович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский

институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: starosta-mpf@mail.ru ORCID 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Волчкова Елизавета Владимировна - аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID 0000-0001-6712-5121

Information about authors

Anna V. Voeikova - Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: annavoeikova@inbox.ru; ORCID 0000-0003-3231-0081; SPIN-код: 7204-7510

Svetlana A. Rukavishnikova, D.Sc. of Biological Sciences, Associate professor, leading researcher at the Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Natal'ya L. Zhukova - Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: petrovoi@yandex.ru; ORCID 0000-0002-8397-1675

Aleksandr S. Pushkin, D.Sc. of Biological Sciences, Associate professor, Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: pushkindoc@mail.ru; ORCID 0000-0003-2875-9521; SPIN-код: 8934-2969

Timur A. Akhmedov, Ph. D., Associate professor, Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Ural R. Saginbaev, Ph. D., Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Elizaveta V. Volchkova - postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID 0000-0001-6712-5121

Статья получена: 01.05.2022 г.
Принята к публикации: 29.06.2022 г.