

УДК 616-074:616-053:616.9

DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-139-151

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА I У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ С ДИАГНОЗОМ COVID-19

А.В. Воейкова^{1,2}, С.А. Рукавишников^{1,2}, Т.А. Ахмедов^{1,2}, А.С. Пушкин^{1,2}, У.Р. Сагинбаев^{1,2}, Л.В. Титарева³

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

²СПб ГБУЗ «ГМПБ №2», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск

Введение: Во время эпидемий требуются способы быстрой и точной диагностики и оценки состояния больных, правильно выбранной тактики лечения и прогнозирования течения заболевания, что особенно релевантно среди людей старше 60 лет. Наиболее перспективной областью для изучения представляются аналиты с одной стороны связанные с состоянием сердечно-сосудистой системы, с другой – воспалительным ответом.

Цель исследования: провести анализ особенностей уровня в сыворотке крови мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I в различных возрастных группах при COVID-19.

Материалы и методы: Общее количество пациентов – 286 человек, средний возраст $61,1 \pm 17,3$ лет, 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.

Результаты: Уровень в крови как BNP, так и сердечного тропонина I в зависимости от возраста продемонстрировал однозначную восходящую тенденцию. Сравнительная оценка уровня аналитов в зависимости от исхода заболевания показала значимые различия: концентрация абсолютно всех рассмотренных факторов воспаления была на порядок выше у пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19.

Обсуждение: Стоит отметить, что имеет место следующая возраст-ассоциированная закономерность: с возрастом статически значимо возрастает концентрация обоих аналитов. Данные биологически активные вещества являются показателем морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы. Статистически значимое повышение уровня как BNP, так и тропонина I в крови при COVID-19 имеет явно возраст-ассоциированный характер.

Заключение: Полученные результаты подтверждают высокую прогностическую ценность уровня мозгового натрийуретического пептида и тропонина I в крови как у лиц среднего возраста, так и у людей старшей возрастной категории. Концентрации в крови обоих аналитов характеризовались восходящей тенденцией как в возрастном аспекте, так и при неблагоприятном исходе COVID-19.

Ключевые слова: пожилой возраст, COVID-19, факторы воспаления, тропонин I, мозговой натрийуретический пептид, BNP.

PROGNOSTIC POTENTIAL OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND CARDIAC TROPONIN I IN OLD PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

A.V. Voeikova^{1,2}, S.A. Rukavishnikova^{1,2}, T.A. Akhmedov^{1,2}, A.S. Pushkin^{1,2}, U.R. Saginbaev^{1,2}, L.V. Titareva³

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

²St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. St. Petersburg

³Kursk State Medical University (KSMU)

Introduction: During epidemics, ways are required to quickly and accurately diagnose and assess the condition of patients, correctly chosen treatment tactics and predict the course of the disease, which is especially relevant among people over 60 years of age. The most promising area for study is analytes on the one hand related to the state of the cardiovascular system, on the other - an inflammatory response.

The purpose: to analyze the peculiarities of the level in the serum of the cerebral natriuretic peptide and cardiac troponin I in a section of different ages in COVID-19.

Materials and methods: Total number of patients - 286 people, average age 61.1 ± 17.3 years, study endpoints: adverse outcome - fatal and stay in the intensive care unit for more than 5 days, favorable - discharge from the hospital without a stay in the intensive care unit.

Results: Blood levels of both BNP and cardiac troponin I by age showed a single-digit upward trend. A comparative assessment of the level of analytes depending on the outcome of the disease showed significant differences: the concentration of absolutely all the considered inflammatory factors was an order of magnitude higher in patients with an unfavorable outcome of COVID-19.

Discussion: It is worth noting that the following age-associated pattern takes place: the concentration of both analytes increases statically with age. These biologically active substances are an indicator of the morphofunctional state of the cardiovascular system. A statistically significant increase in both BNP and troponin I levels in the blood in COVID-19 is clearly age-associated.

Conclusion: The findings support the high prognostic value of blood levels of brain natriuretic peptide and troponin I in both middle-aged and older-aged individuals. Blood concentrations of both analytes showed an upward trend in both the age aspect and the adverse outcome of COVID-19.

Keywords: older age, COVID-19, inflammatory factors, troponin I, brain natriuretic peptide, BNP.

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) поставила перед специалистами медицинских стационаров задачи, связанные с быстрой и точной диагностикой и оценкой состояния больных, правильно выбранной тактикой лечения и прогнозирования течения заболевания. Также стоит отметить, что одним из ведущих факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 является возраст [1-3]. Так, средний возраст умершего человека, от коронавирусной инфекции, в мире составляет 60 лет, около 80% смертей во всех странах приходится на пожилых [4].

Обнаружено, что у многих пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечается повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня соответствующих маркеров – натрийуретических пептидов, сердечных тропонинов, креатинфосфокиназы МВ-типа [5].

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) считается вазоактивным гормоном. Он синтезируется в клетках миокарда, откуда высвобождается в результате растяжения стенки желудочка. Значения BNP используются в качестве вспомогательных данных при диагностике и оценке тяжести сердечной недостаточности [6,7].

У ряда пациентов с COVID-19 продемонстрировано повышение уровня натрийуретических пептидов, в то же время у данных пациентов не были обнаружены признаки острой сердечной недостаточности. В когорте из 416 госпитализированных пациентов, показатели натрийуретического пептида В-типа были значимо выше у пациентов с повышенным уровнем тропонина, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тропонина (1698 и 130 пкг/мл, соответственно) [8].

В то же время индивидуальные колебания вышеперечисленных аналитов зависят от множества факторов, таких как возраст пациента, общего состояния его здоровья, гормонального фона, диеты и многих других [9].

Цель исследования: изучить концентрацию мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I в крови у пациентов разных возрастов с диагнозом COVID-19.

Материалы и методы: Общее количество пациентов – 286 человек, средний возраст $61,1 \pm 17,3$ лет, медиана возраста 61,5 (51,0; 72,0), общее количество женщин 141 (49,3%), общее количество мужчин 145 (50,7%), общее количество лиц с неблагоприятным исходом 32 (11,2%).

Характеристика по возрастным группам:

1 группа (лица моложе 59 лет) – 121 человек, средний возраст $45,1 \pm 10,7$ лет; медиана возраста 47,0 (35,0; 54,5) лет, количество мужчин 71 (58,7%), количество женщины 50 (41,3%), количество лиц с неблагоприятным исходом 3 (2,5%); Минимальный возраст в данной группе 20 лет;

2 группа (лица в возрасте 60-74 года) – 102 человек, средний возраст $65,5 \pm 4,1$ лет, медиана возраста 65,0 (62,0; 69,3) лет, количество мужчин 54 (52,9%), количество женщин 48 (47,1%), количество лиц с неблагоприятным исходом 11 (10,8%);

3 группа (лица старше 75 лет) – 63 человек, средний возраст $84,8 \pm 5,5$ года, медиана возраста 84,0 (80,0; 89,0) лет, количество мужчин 20 (31,7%), количество женщин 43 (68,3%),

количество лиц с неблагоприятным исходом 18 (28,6%). Максимальный возраст в данной группе 95 лет.

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.

Тест ARCHITECT BNP является двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения натрийуретического пептида В-типа человека (BNP) в плазме крови человека с EDTA на основе технологии CMIA с применением гибких протоколов анализа, именуемой Chemiflex.

Тест ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения сердечного тропонина I (TnI) в плазме и сыворотке крови человека на системе ARCHITECT i System с протоколом STAT.

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-Уилка, 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. Для анализа влияния биохимических показателей на неблагоприятный исход использовали бинарную логистическую регрессию, данные выражали как отношение шансов с расчетом доверительного интервала. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %).

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 исследования. Уровень в крови как BNP, так и сердечного тропонина I в зависимости от возраста продемонстрировал однозначную восходящую тенденцию, что было характерно для всех рассмотренных анализов (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика биохимических анализов по возрастам

<i>Аналит</i>	<i><59 лет (n=121)</i>	<i>60-74 года (n=102)</i>	<i>>75 лет (n=63)</i>	<i>Уровень значимости, p</i>
TnI, Me (Q25; Q75) (пг/мл)	2,40 (1,20; 4,45)	6,00 (2,48; 18,50)	17,40 (6,50; 51,90)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
BNP, Me (Q25; Q75) (пг/мл)	0,10 (0,10; 0,10)	13,80 (0,10; 35,23)	36,90 (16,40; 92,50)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$

Сравнительная оценка уровня анализов в зависимости от исхода заболевания продемонстрировала статистически значимые различия. Так, концентрация абсолютно всех рассмотренных факторов воспаления была на порядок выше у пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19 (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика биохимических анализов по исходу заболевания

<i>Аналит</i>	<i>Исход благоприятный (n=255)</i>	<i>Исход неблагоприятный (n=32)</i>	<i>Уровень значимости, p</i>
TnI, Me (Q25; Q75) (пг/мл)	9,80 (3,80; 21,70)	337,32 (65,05; 1662,37)	$p < 0,001$
BNP, Me (Q25; Q75) (пг/мл)	0,10 (0,10; 23,10)	74,70 (19,00; 246,88)	$p < 0,001$

Важно отметить, что данная закономерность была справедлива и в разрезе старших возрастных групп. Так, различия были статистически значимыми между группами с благоприятным и неблагоприятным исходом как среди лиц пожилого, так и старческого возраста (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика биохимических аналитов по исходу заболевания в группах пациентов старческого и пожилого возраста

Аналит	60-74 года (n=102)		Уровень значимости, p	>75 лет (n=63)		Уровень значимости, p
	Исход благ.(n=91)	Исход неблаг. (n=11)		Исход благ. (n=45)	Исход неблаг. (n=18)	
TnI, Me (Q25; Q75) (пг/мл)	4,7 (2,0; 13,1)	68,4 (26,8; 102,2)	p<0,001	10,6 (5,5; 20,7)	72,5 (32,5; 932,2)	p<0,001
BNP, Me (Q25; Q75) (пг/мл)	13,4 (0,10; 25,5)	54,1 (11,4; 300,1)	p=0,004	32,5 (13,9; 52,7)	84,0 (23,2; 267,6)	p=0,007

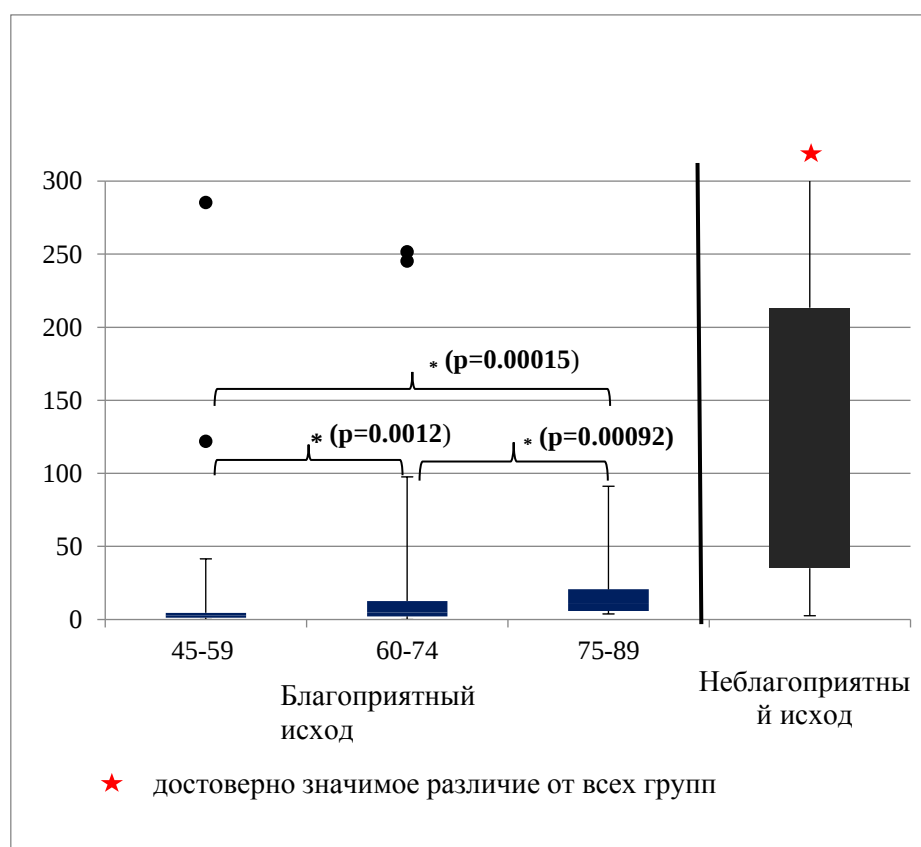


Рисунок 1. Концентрация тропонина I (в пг/мл) в зависимости от возраста и исходов COVID-19

При проведении корреляционного анализа с использованием точечно-бисериального коэффициента между неблагоприятным исходом и биохимическими показателями у пациентов 60-74 лет были получены умеренные корреляционные связи с TnI ($r=0,454$ при $p<0,001$) и BNP ($r=0,288$ при $p=0,003$).

Аналогичная картина была выявлена при проведении корреляционного анализа с использованием точечно-бисериального коэффициента между неблагоприятным исходом и биохимическими показателями у пациентов старше 75 лет (TnI ($r=0,552$ при $p<0,001$), BNP ($r=0,344$ при $p=0,006$)) (рис. 1).

Уровень BNP достоверно значимо растет с возрастом. В рамках своих возрастных групп мужчины и женщины имеют одинаковый уровень BNP. У пациентов с неблагоприятным исходом уровень BNP значительно выше (рис. 2).

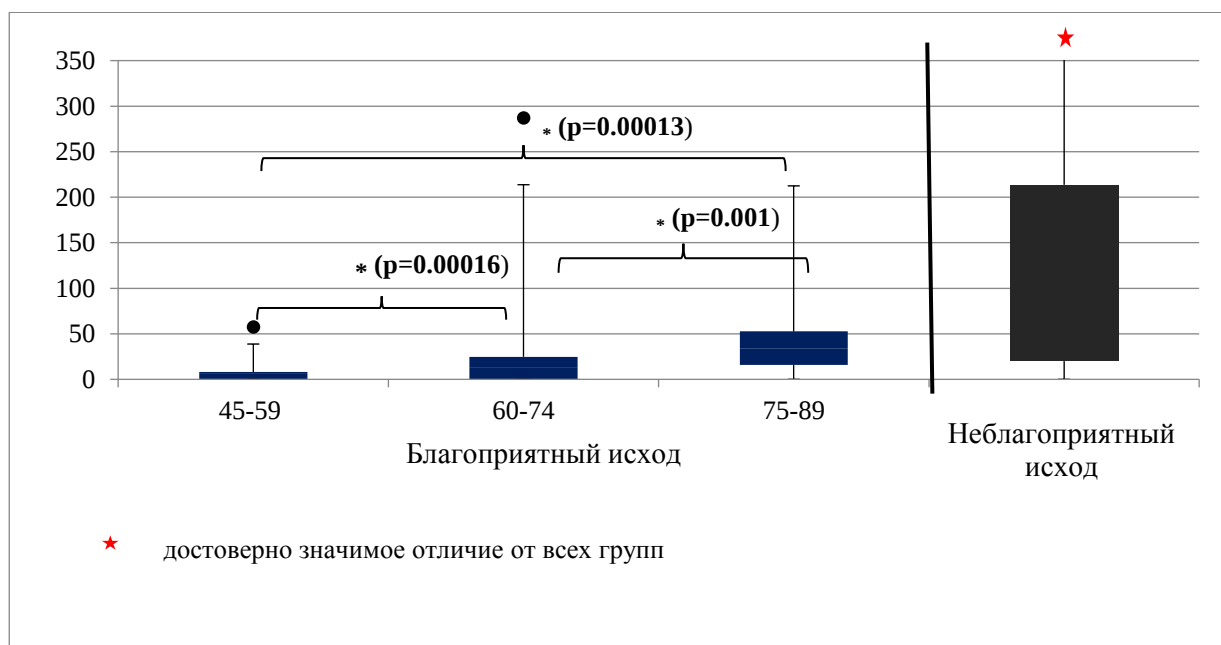


Рисунок 2. Концентрация мозгового натрийуретического пептида (в пг/мл) в зависимости от возраста и исходов COVID-19

Обсуждение результатов. Таким образом, полученные результаты демонстрируют прогностическую ценность мозгового натрийуретического пептида и тропонина 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 анализов.

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 [10]. Данному феномену способствует, как правило, анамнез пациентов 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. Кроме того, в ряде работ показана активация протромботического и провоспалительного потенциала при атерогенезе, что способно ускорять развитие неблагоприятных проявлений COVID-19 у людей старшей возрастной группы. Данное предположение можно обосновать с одной стороны, наличием «цитокинового шторма» и повышенной концентрацией D-димера, с другой стороны, результатами нашего собственного исследования, продемонстрировавшего более высокие уровни BNP в крови у пациентов старше 75 лет и у лиц с неблагоприятным исходом [11].

Аналогичная картина была справедлива и по отношению к сердечному тропонину I. Данное вещество также неразрывно связано с циркуляторной системой организма. В настоящее время доказано, что при инфаркте миокарда имеет место повышение концентрации высокочувствительного тропонина. 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 [12].

Необходимо отметить, что в исследовании уровня сердечного тропонина I в трёх группах пациентов с разной степенью тяжести COVID-19, где, 1-я группа – пациенты без проведения ИВЛ (n=5646, 92%); 2-я группа – выжившие пациенты, которым проводилась инвазивная ИВЛ (n=69, 1%); 3-я группа – умершие пациенты, которым прижизненно выполняли инвазивную ИВЛ (n=436, 7%), не все группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). При этом, уровень сердечного тропонина I в крови ни по значениям медиан, ни по одному из квартилей не имел тенденции к увеличению или снижению с

ухудшением состояния пациентов, что в совокупности с отсутствием четких статистических различий между группами не позволило выявить критические значения, прямо ассоциированные со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп [12].

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют прогностическую ценность уровня мозгового натрийуретического пептида и тропонина I в крови как у лиц среднего возраста, так и у людей старшей возрастной категории. Концентрации в крови обоих анализов характеризовались восходящей тенденцией как в возрастном аспекте, так и при неблагоприятном исходе COVID-19.

Список литературы

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. 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.
2. Шикина И.Б., Шляфер С.И., Сопрун Л.А., Гаврилова Н.Ю., Акулин И.М. Организационная модель оказания медицинской помощи при постковидном синдроме. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; 4; DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-787-803
3. Муравьева А.А., Михайлова Ю.В., Шикина И.Б. Организационные мероприятия при оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 в Ставропольском крае. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 4 DOI 10.24411/2312-2935-2020-00120
4. Huang C., Wang Y., Li X. 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. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020; 5: 802. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Jong E., Oers J.A., Beishuizen A. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2016; 16: 819-827. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.

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. 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. Doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-51-55.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

References

1. Tkacheva O. N., Kotovskaja Ju.V., Aleksanjan L.A. i dr. Novaja koronavirusnaja infekcija SARS-CoV-2 u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: osobennosti profilaktiki, diagnostiki i lechenija [New coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: features of prevention, diagnosis and treatment]. Soglasovannaja Pozicija Jekspertov Rossijskoj Associacii Gerontologov I Geriatrov [Agreed Position of Experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. Cardiovascular Therapy and Prevention]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2020;3 (19): 127-150. Doi: 10.15829/1728-8800-2020-2601.
2. Shikina IB, Shlyfer SI, Soprun LA, Gavrilova NY, Akulin IM. Organizacionnaya model' okazaniya medicinskoj pomoshchi pri postkovidnom sindrome. [Organizational model of medical care in postcoid syndrome]. Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki. [Current health and medical statistics issues]. 2022; 4. (In Russian) DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-787-803

3. Muravyova A.A., Mikhailova Yu.V., Shikina I.B. Organizacionnye meropriyatiya pri okazanii medicinskoj pomoshchi pacientam s novoj koronavirusnoj infekciej Sovid-19 v Stavropol'skom krae. [Organizational measures in the provision of medical care to patients with the new coronavirus infection Covid-19 in the Stavropol Territory]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. [Current health and medical statistics issues]. 2020; 4 (In Russian) DOI 10.24411/2312-2935-2020-00120
4. Huang C., Wang Y., Li X. 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. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 802. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Jong E., Oers J.A., Beishuizen A. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 819-827. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
7. Rozhdestvenskaya O.A., Korshun E.I., Pochetaeva I.P. [and others]. Kletochnye hronoblokatory v mul'modal'nyh programmah profilaktiki prezhddevremennogo 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. 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. Doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-51-55.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Volchkov V.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Ahmedov T.A., Bojarkin A.A. Kriticheskie znachenija laboratornyh pokazatelej v formirovanii ishoda u pacientov s

COVID-19 [Critical Laboratory Values for COVID-19 Outcome]. *Anesteziologija i reanimatologija* [Anesthesiology and resuscitation]. 2021; 5:30–35. Doi: 10.17116/anaesthesiology202105130.

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; врач клинической лабораторной диагностики КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: annavoeikova@inbox.ru; ORCID: 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; заведующая КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297;

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; заведующий отделом иммунологических исследований КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721;

Пушкин Александр Сергеевич – 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; заведующий отделом экстренных исследований КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: pushkindoc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN-код: 8934-2969;

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; врач клинической лабораторной диагностики КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006;

Титарева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 305004, Курская обл, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-8482; SPIN-код: 7132-3994

Information about authors

Voeikova Anna Vladimirovna - Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; e-mail: annavoeikova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3231-0081; SPIN code: 7204-7510;

Svetlana Aleksandrovna Rukavishnikova - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, etc. Dynamo, 3; Head of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN code: 7572-3297;

Akhmedov Timur Artykovich – Ph.D., Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, etc. Dynamo, 3; Head of the Department of Immunological Research of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN code: 5333-0721;

Pushkin Alexander Sergeevich - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, etc. Dynamo, 3; Head of the Emergency Research Department of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; e-mail: pushkindoc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN code: 8934-2969;

Saginbaev Ural Rinatovich – Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN code: 3818-2006;

Titareva Lyudmila Viktorovna – Phd (Medicine), associate Professor, Department of infectious diseases and epidemiology, Kursk State Medical University (KSMU), Russia, 305004, Kursk region, Kursk, Karl Marx street, 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-8482; SPIN code: 7132-3994.