

УДК 616-074:616-053:616.9

DOI 10.24412/2312-2935-2023-1-178-188

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИАГНОЗОМ COVID-19: ROC-АНАЛИЗ

*А.В. Воейкова^{1,2}, А.М. Иванов³, А.С. Пушкин^{1,2}, У.Р. Сагинбаев^{1,2}, Д.П. Пискунов^{1,2},
Е.Э. Вейс⁴*

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

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

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

⁴АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва

Введение: Во время эпидемий требуются способы быстрой и точной диагностики и оценки состояния больных, правильно выбранной тактики лечения и прогнозирования течения заболевания, что особенно актуально 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: оценить прогностическую эффективность факторов воспаления в периферической крови у пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 с помощью ROC-анализа.

Материалы и методы. В исследование включено 165 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Сформированы две группы: 1-я – лица 60-74 лет; 2-я – пациенты 75-89 лет.

Результаты. Разработана прогностическая модель на основании регрессионного анализа. С помощью ROC-анализа были рассчитаны «пороги отсечения»: для пожилого возраста - 0,097; для старческого - 0,157 – значение p , при превышении которого увеличивается риск неблагоприятного исхода.

Обсуждение. Выявленные данные показали высокую прогностическую значимость исследованных показателей. В частности, обнаружена взаимосвязь между высокими уровнями интерлейкина-6 и прокальцитонина и тяжелым течением COVID-19 у лиц старшей возрастной группы. Провоспалительный цитокиновый дисбаланс способствует разворачиванию патологических процессов на субклеточном и молекулярном уровне.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую ценность анализа уровня IL-6 и прокальцитонина при прогнозировании исхода COVID-19 у людей старшего возраста.

Ключевые слова: ROC-анализ, пожилой возраст, COVID-19, факторы воспаления

DIAGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY FACTORS IN ELDERLY AND SENILE INDIVIDUALS DIAGNOSED WITH COVID-19: ROC ANALYSIS

A.V. Voeikova^{1,2}, A.M. Ivanov³, A.S. Pushkin^{1,2}, U.R. Saginbaev^{1,2}, D.P. Piskunov^{1,2}, Ye.E. Veys⁴

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

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

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

⁴Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow

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 of the study: to evaluate the diagnostic effectiveness of inflammation factors in peripheral blood in elderly and senile patients diagnosed with COVID-19 using ROC analysis.

Materials and methods: 165 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were included in the study. Two groups were formed: 1st – face of 60-74 age; 2nd – patients of 70-89 age.

Results. A prognostic model was developed based on regression analysis. Cut-off thresholds were calculated using ROC analysis: –for the elderly 0.097; for the senile - 0.157. – the p value, above which the risk of an unfavorable outcome increases.

Discussion. The identified data showed a high prognostic significance of the studied indicators. In particular, a relationship was found between high levels of interleukin-6 and procalcitonin and the severe course of COVID-19 in older people. Proinflammatory cytokine imbalance promotes the deployment of pathological processes at the subcellular and molecular level.

Conclusion. The study showed the high value of analyzing the levels of IL-6 and procalcitonin in predicting the outcome of COVID-19 in older people.

Keywords: ROC analysis, elderly age. COVID-19, inflammatory factors

Чрезвычайные ситуации в области здравоохранения требуют четких критериев быстрой и точной диагностики и оценки состояния пациентов. Пандемия COVID-19 не стала исключением. Необходимость в оперативной оценке тяжести состояния и своевременного выбора тактики курации особенно важна среди пациентов старшей возрастной категории как группы риска по многим заболеваниям.

Выявлено, что у большинства с осложненным течением COVID-19 выявляется повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня соответствующих маркеров – натрийуретических пептидов, сердечных тропонинов, креатинфосфокиназы МВ-типа [1].

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) является вазоактивным гормоном, вырабатываемым в клетках миокарда, релизинг которого происходит при растяжении вентрикулярной стенки. Уровень BNP применяется как дополнительные данные при диагностике и оценке тяжести сердечной недостаточности [2].

У пациентов с COVID-19 обнаружено возрастание концентрации натрийуретических пептидов, в то же время у этих больных не были выявлены признаки острой сердечной недостаточности. В группе из 416 госпитализированных пациентов, значения BNP были достоверно выше у пациентов с высокой концентрацией тропонина [2].

Важно отметить о значимой роли таких аналитов, как С-РБ, IL-6, прокальцитонин (Pct), ферритин (Ferr) при оценке состояния пациентов с COVID-19. Было выявлено, что коронавирус обладает способностью к чрезмерной активации иммунной реакции *in vivo*. Известно, что продукция прокальцитонина активируется под воздействием токсинов и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL-6) с последующим поступлением в циркулирующую кровь. Прогностическая значимость определения концентрации прокальцитонина позволяет более взвешенно принимать решения о корректности выбранной тактики курации пациентов, либо о целесообразности замены на альтернативный вариант терапевтического воздействия [3].

Необходимо понимать, что индивидуальные вариации вышеперечисленных показателей зависят от ряда факторов, таких как возраст пациента, общего состояния его здоровья, гормонального фона, диеты и многих других [4].

Цель исследования — оценить прогностический потенциал факторов воспаления в периферической крови у пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 с помощью ROC-анализа.

Материалы и методы. В исследование включено 165 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в СПб ГБУЗ ГМПБ № 2 с декабря 2021 года по март 2022 года. Пациенты с обострением сопутствующих хронических заболеваний были исключены из настоящего исследования.

Выборка была разделена на две группы в зависимости от возраста (таблица 1).

Таблица 1

Состав групп пациентов с различными исходами COVID-19

Возрастные группы	60–74 (102 чел.) медиана возраста 65 (62; 69,3)	75 -89 (63 чел.) медиана возраста 84 (80; 89)
мужчины	54 чел. (52,9%)	20 чел.(31,7%)
женщины	48 чел. (47,1%)	43 чел. (68,3%)
неблагоприятный исход	11 чел. (10,8%)	18 чел. (28,6%)
благоприятный исход	91 чел. (89,2%)	45 чел. (71,4%)

Конечные точки исследования: неблагоприятный исход — летальный и нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 сут; благоприятный — выписка из стационара без пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Концентрацию С-РБ измеряли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott», США). Прокальцитонин и мозговой натрийуретический пептид определяли количественно двухступенчатым иммуноанализом в сыворотке и плазме крови человека на основе технологии с применением гибких протоколов анализа (Chemiflex). Высокочувствительный тропонин I определялся хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA).

Статистическая обработка проведена с применением пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23 (США) и Microsoft Excel, Office 365 (США). С целью определения показателей диагностической чувствительности и специфичности применялся принцип анализа ROC-кривых, с расчетом AUC (area under curve - площадь по кривой). Определение влияния биохимических аналитов на неблагоприятный исход производилось посредством бинарной логистической регрессии, данные были отображены в виде отношения шансов с указанием доверительных интервалов (95%). Количественные показатели, имеющие характер распределения отличный от нормального, были описаны посредством медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Статистическая значимость отличий была принята на уровне $p < 0,05$ при сопоставлении двух групп. С учетом множественных сравнений при использовании критерия Манна—Уитни была введена поправка Бонферрони: для сравнения трех групп принималась статистическая значимость различий при $p < 0,017$.

Результаты исследования. С целью определения чувствительности и специфичности биохимических аналитов в качестве предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 был проведен ROC-анализ (ROC-кривые представлены на рис. 1).

Аналогичные показатели были рассчитаны для лиц старческого возраста (рис. 2).

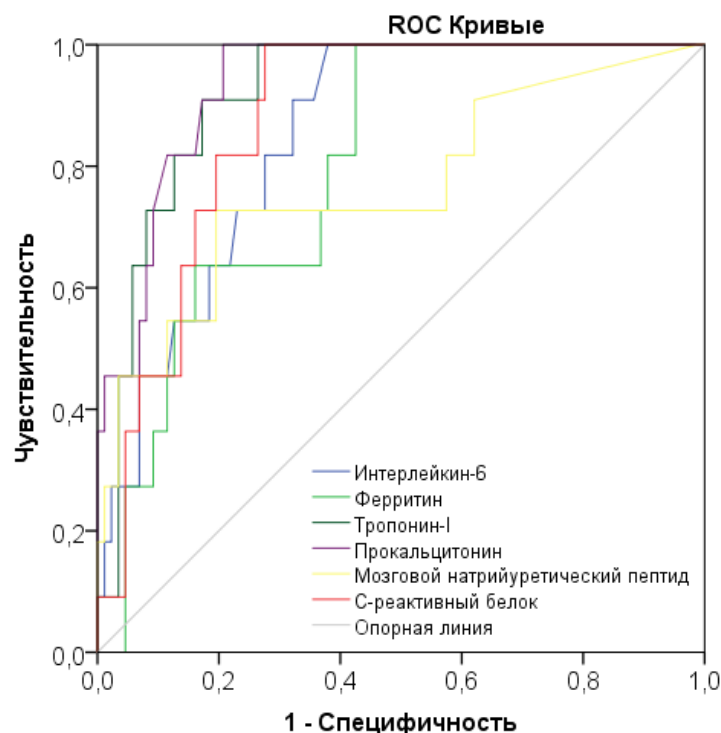


Рисунок 1. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностических факторов у пациентов 60-74 лет с COVID-19

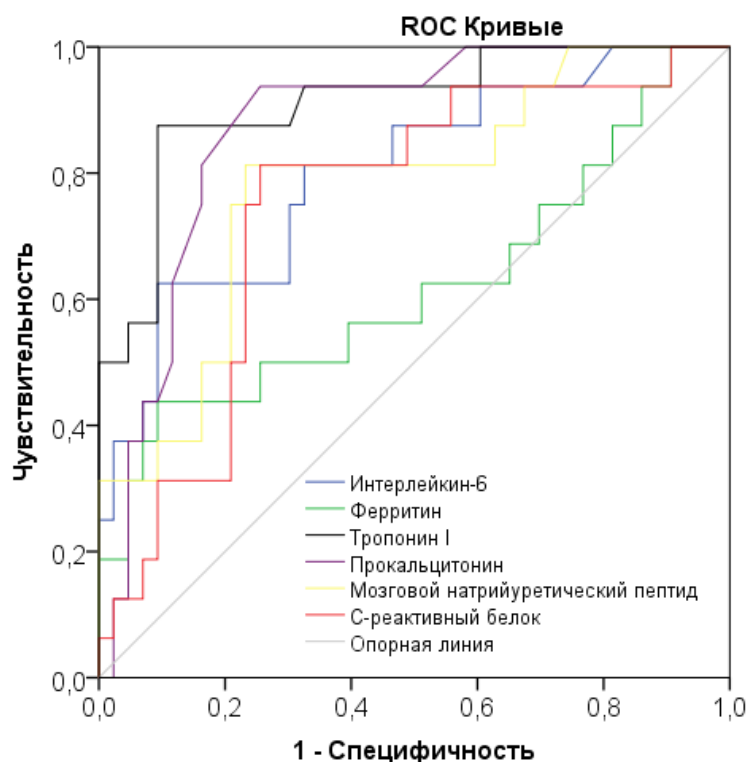


Рисунок 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностических факторов воспаления у пациентов 75-89 лет с COVID-19

На основании уровней чувствительности и специфичности были отобраны наиболее прогностически эффективные аналиты. Для лиц пожилого возраста к таковым отнесены тропонин I, прокальцитонин и С-реактивный белок. Для людей старческого возраста к аналогичному показателю отнесены: интерлейкин-6, тропонин I.

В прогностических целях было составлено стандартное уравнение регрессии: $y = -4,179 + a \times 0,015 + b \times 0,412 + c \times 0,084$. Вероятность развития неблагоприятного исхода рассчитывается 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.

Посредством ROC-анализа (рис. 3) был выделен «порог отсечения» (cut-off), принявший значение 0,097, – уровень p , при превышении которого для лиц пожилого возраста существенно повышается риск неблагоприятного исхода. При данном уровне cut-off чувствительность сформированной модели на основе биохимических аналитов принимала значение 81,8%, специфичность – 82,8% (AUC 0,923 (0,854-0,991)).

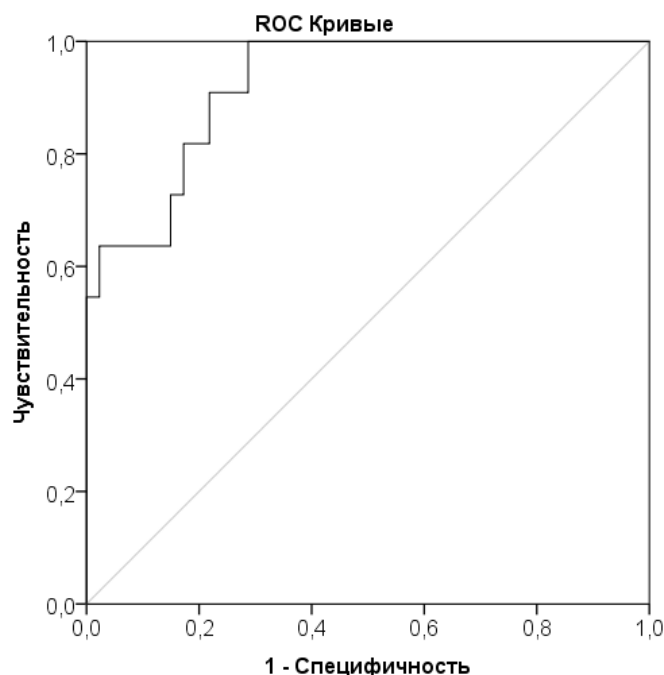


Рисунок 3. ROC-кривая полученной модели для пациентов 60-74 года.

Прогностические модели были построены посредством применения многофакторной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных, значимо влияющих на качество математической модели. С целью составления моделей по прогнозированию неблагоприятного исхода COVID-19 для пациентов старческого возраста отобраны следующие анализы: 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 развития неблагоприятного исхода рассчитывается по формуле 2:

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

где a – уровень интерлейкина-6,

b – уровень тропонина I,

e – число Эйлера.

Посредством ROC-анализа (рис. 4) был выделен «порог отсечения» (cut-off), принявший значение 0,157, – уровень p , при превышении которого для лиц старческого возраста существенно повышается риск неблагоприятного исхода. При данном уровне cut-off чувствительность сформированной модели на основе биохимических анализов принимала значение 77,8%, специфичность – 88,9% (AUC 0,862 (0,744-0,979)).

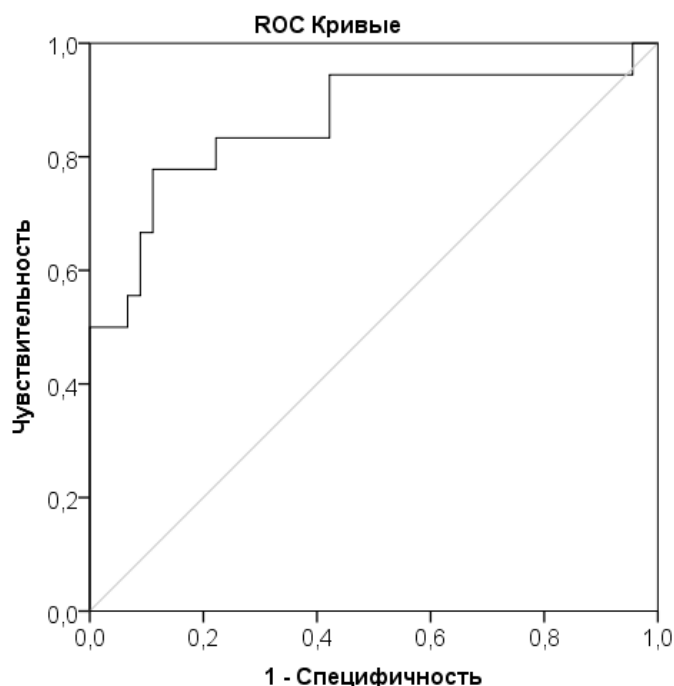


Рисунок 4. ROC-кривая полученной модели для пациентов 75-89 лет.

Обсуждение результатов. Выявленные данные показали высокую прогностическую значимость исследованных показателей. В частности, обнаружена взаимосвязь между высокими уровнями интерлейкина-6 и прокальцитонина и тяжелым течением COVID-19 у лиц старшей возрастной группы. Провоспалительный цитокиновый дисбаланс способствует разворачиванию патологических процессов на субклеточном и молекулярном уровне [3].

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 отрасли [5].

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 [3]. 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.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую ценность анализа уровня IL-6 и прокальцитонина при прогнозировании исхода COVID-19 у людей старшего возраста.

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
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. 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.

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
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. 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.

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; <https://orcid.org/0000-0003-3231-0081>; SPIN-код: 7204-7510

Иванов Андрей Михайлович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: iamvm@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8899-7524>; SPIN-код: 6971-1744

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, <https://orcid.org/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

Пискунов Дмитрий Павлович – 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: dmi6141@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9752-2539; SPIN-код: 9496-8847

Вейс Екатерина Эрнестовна - научный сотрудник отдела социальной геронтологии, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321, e-mail: eveys72@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8159-7678

Information about authors

Voeikova Anna Vladimirovna - Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; clinical

laboratory diagnostician, St. Petersburg State Hospital No 2, 5 Uchebny str., St. Petersburg 194354, e-mail: annavoeikova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3231-0081>; SPIN-код: 7204-7510

Ivanov Andrei Mihajlovich - Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, e-mail: iamvm@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8899-7524>; SPIN code: 6971-1744

Pushkin Aleksandr Sergeevich - D.Sc. of Biological Sciences, Associate professor, leading researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; Head of Emergency 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: pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>; SPIN-код: 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, <https://orcid.org/0000-0001-9709-1882>; SPIN code: 3818-2006

Piskunov Dmitri Pavlovich - Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo av., St. Petersburg 197110; 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: dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>; SPIN-code: 9496-8847

Veys Yekaterina Ernestovna – researcher in Social Gerontology Department, Independent noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321, e-mail: eveys72@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8159-7678

Статья получена: 25.12.2022 г.
Принята к публикации: 29.03.2023 г.